

Prof. Giorgio Sartor

# Metabolismo dei grassi



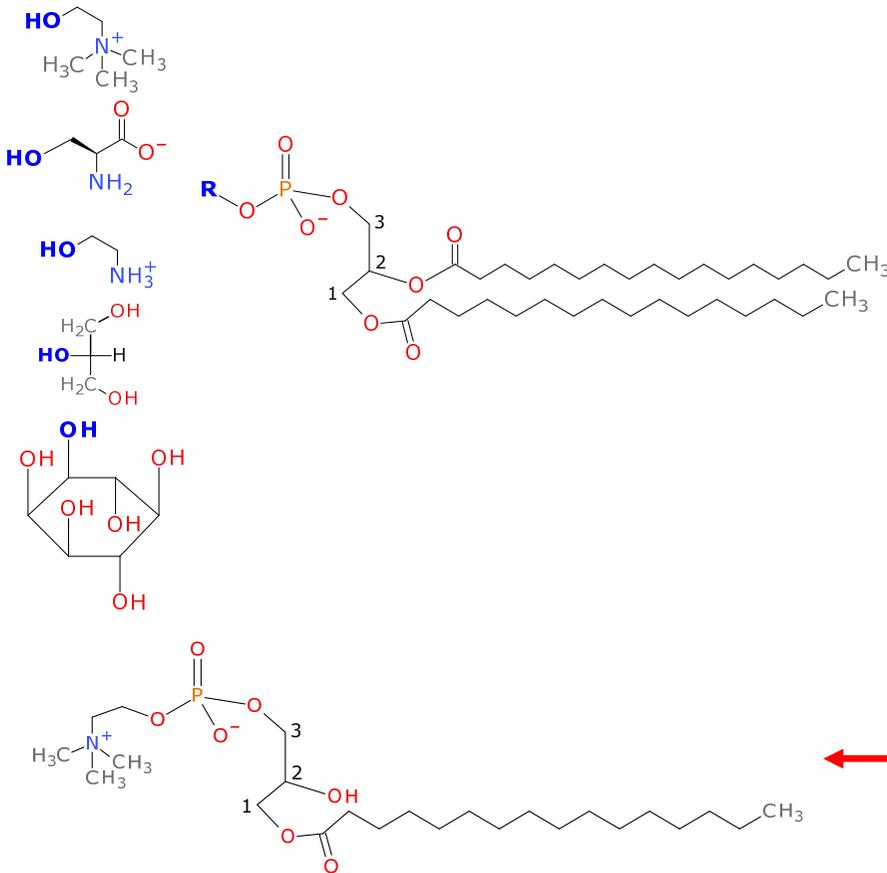
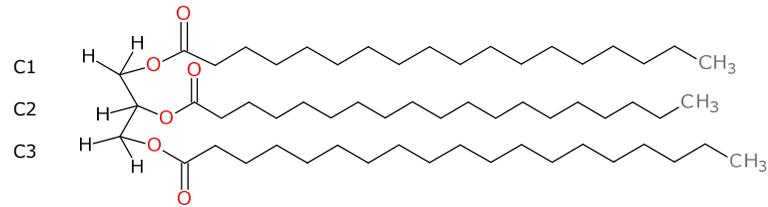
# Lipidi

- Semplici
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- Complessi
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

# Metabolismo dei grassi

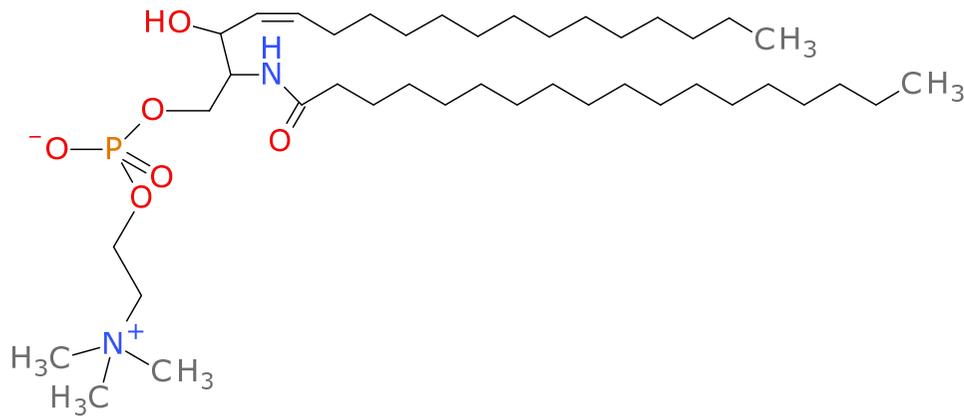
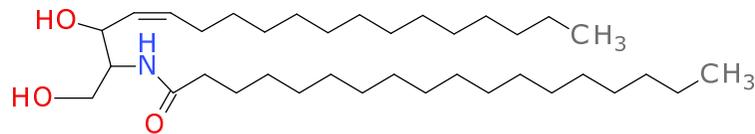
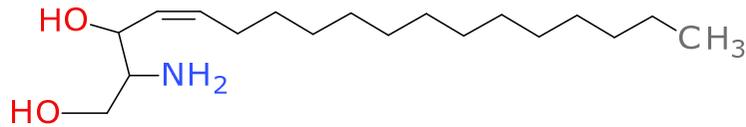
1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# I grassi (esteri del glicerolo)



- Trigliceridi (TAG)
- Fosfolipidi
- Lisofosfolipidi

# I grassi (esteri della sfingosina)



- Sfingosina
- Ceramidi
- Sfingomieline

# Metabolismo dei grassi

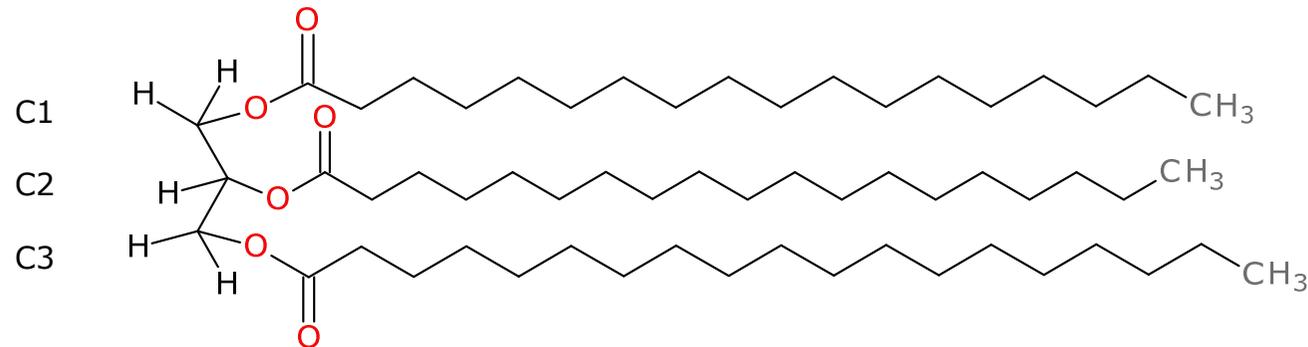
1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# Metabolismo dei grassi

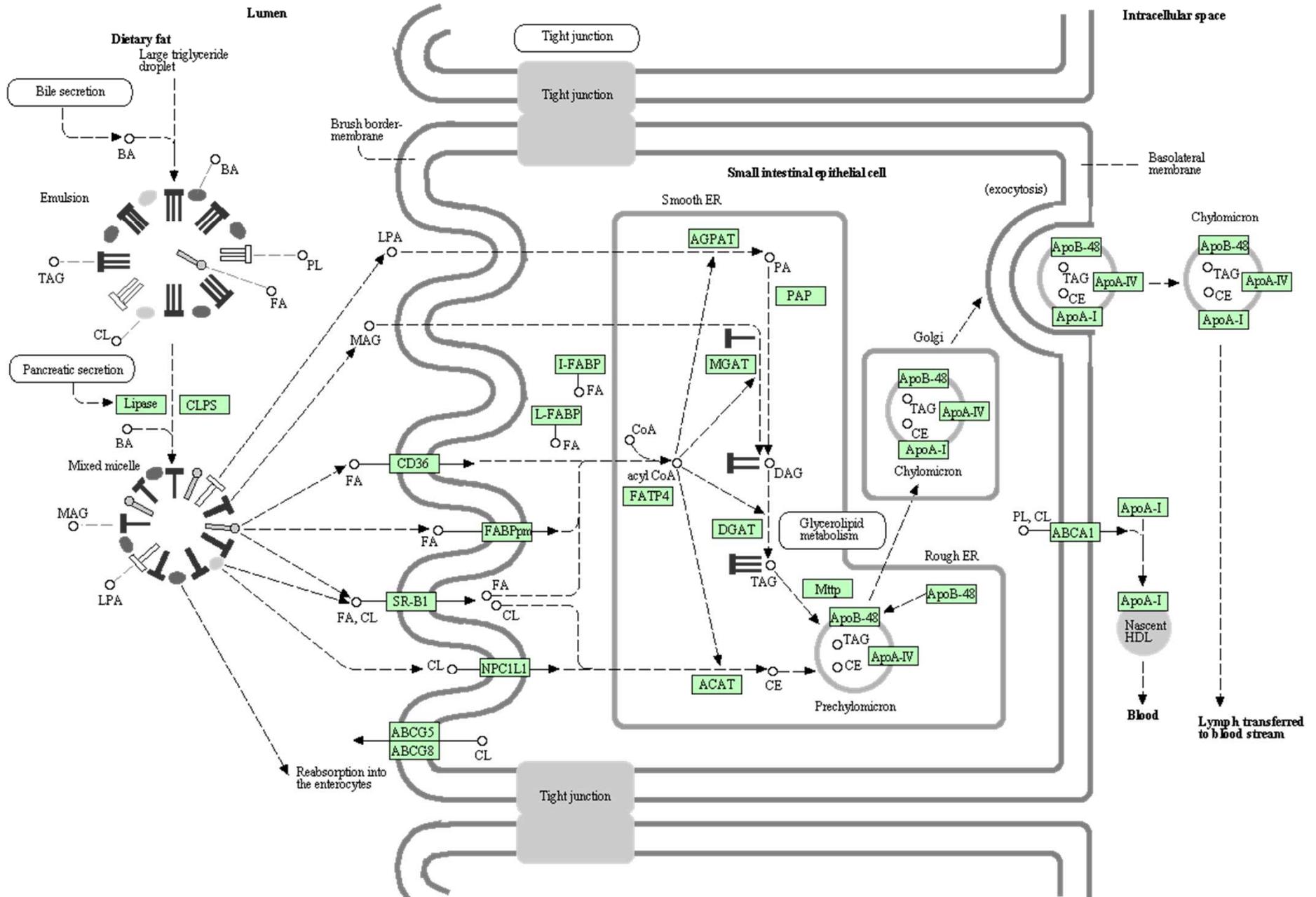
- I grassi sono fra le principali fonti di energia metabolica

	Energia (kJ·mole <sup>-1</sup> )	g/70Kg	Energia (kJ)
Grassi	37	15000	555000
Proteine	17	6000	102000
Glicogeno (fegato)	16	120	1920
Glicogeno (muscolo)	16	70	1120
Glucosio	16	20	360

# Digestione dei grassi

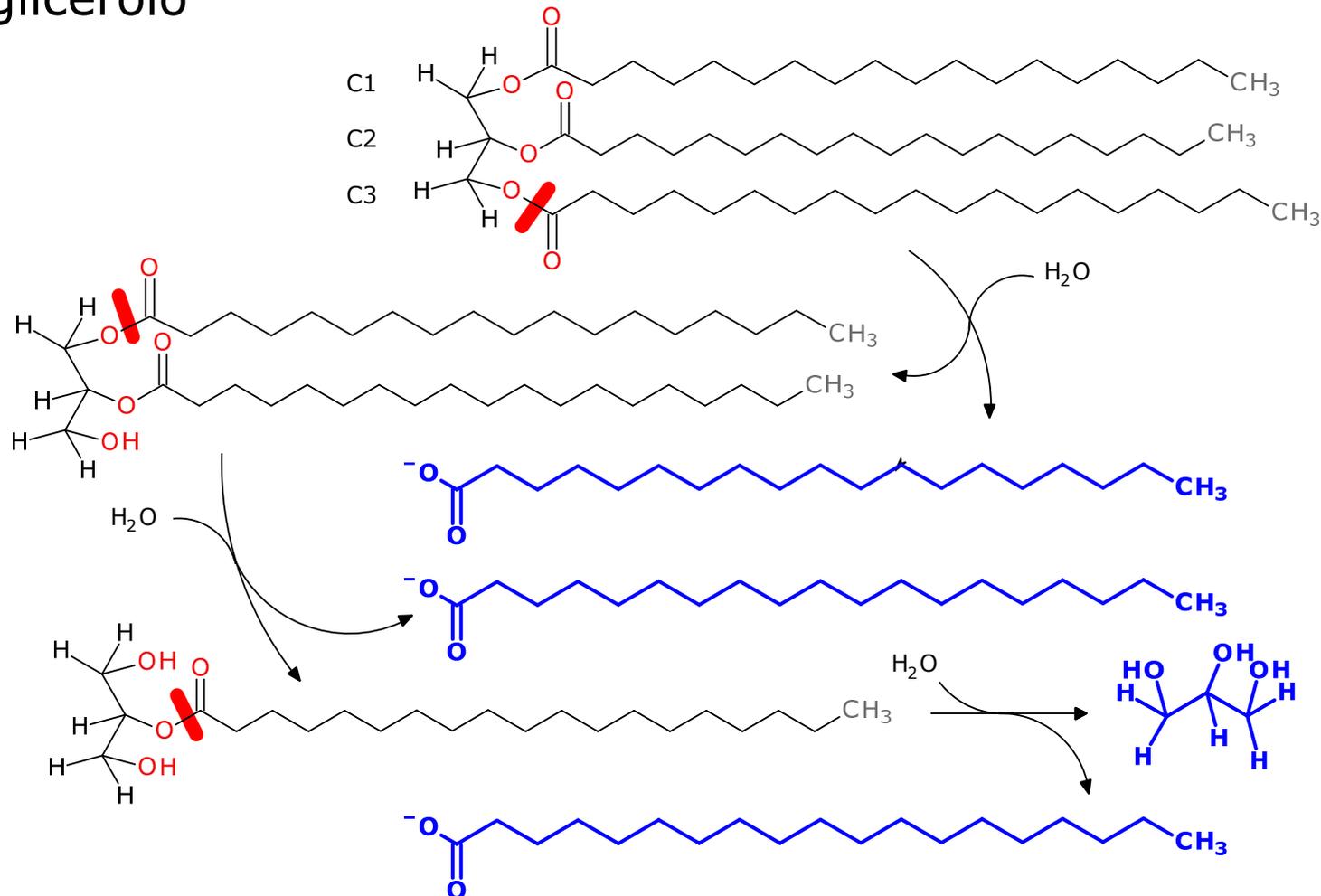


- A livello intestinale i grassi (triacilgliceroli, TAG) sono idrolizzati in C1 e C3 da lipasi pancreatiche mentre i C2 sono idrolizzati da lipasi intestinali

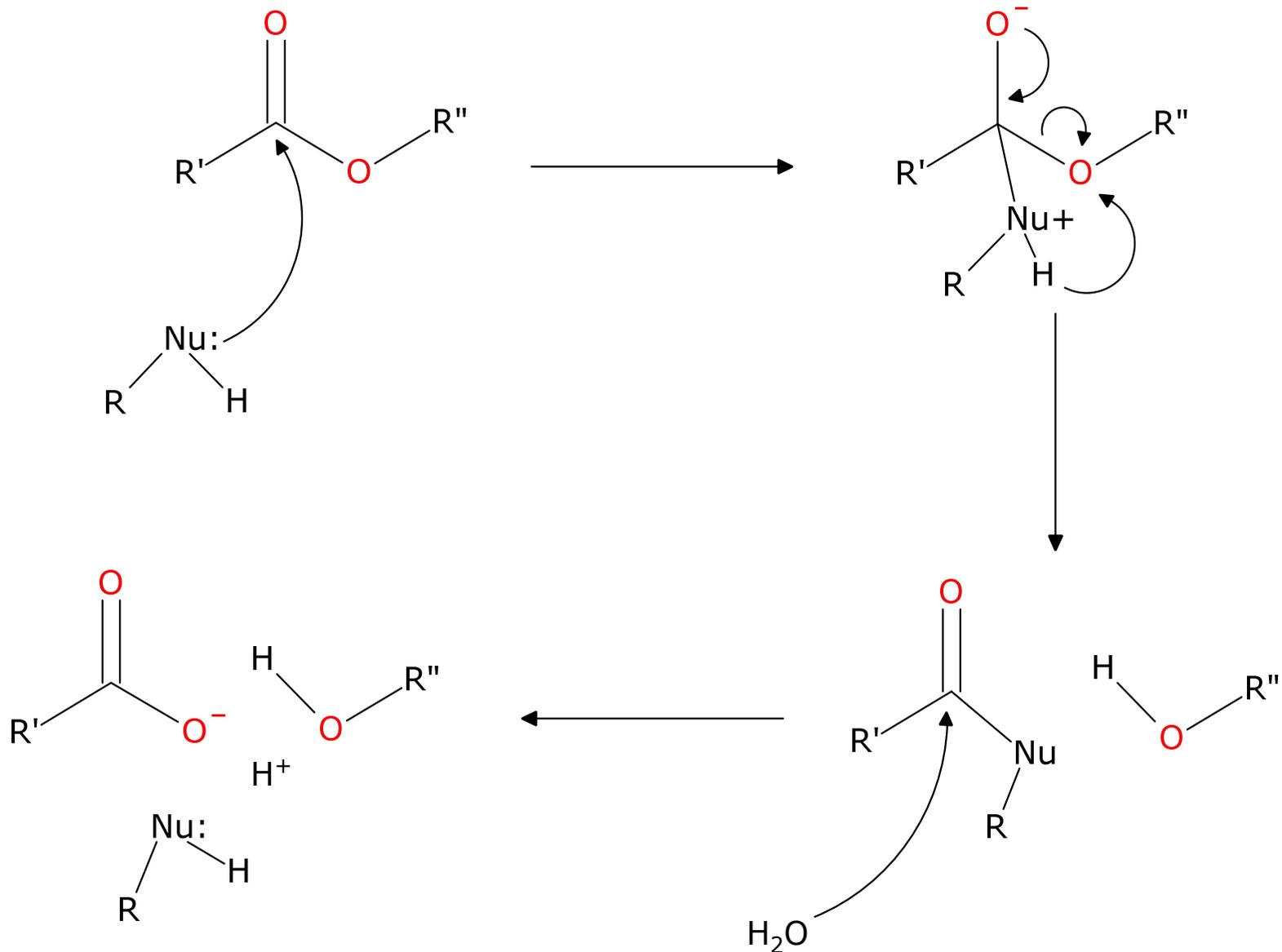


# Lipasi

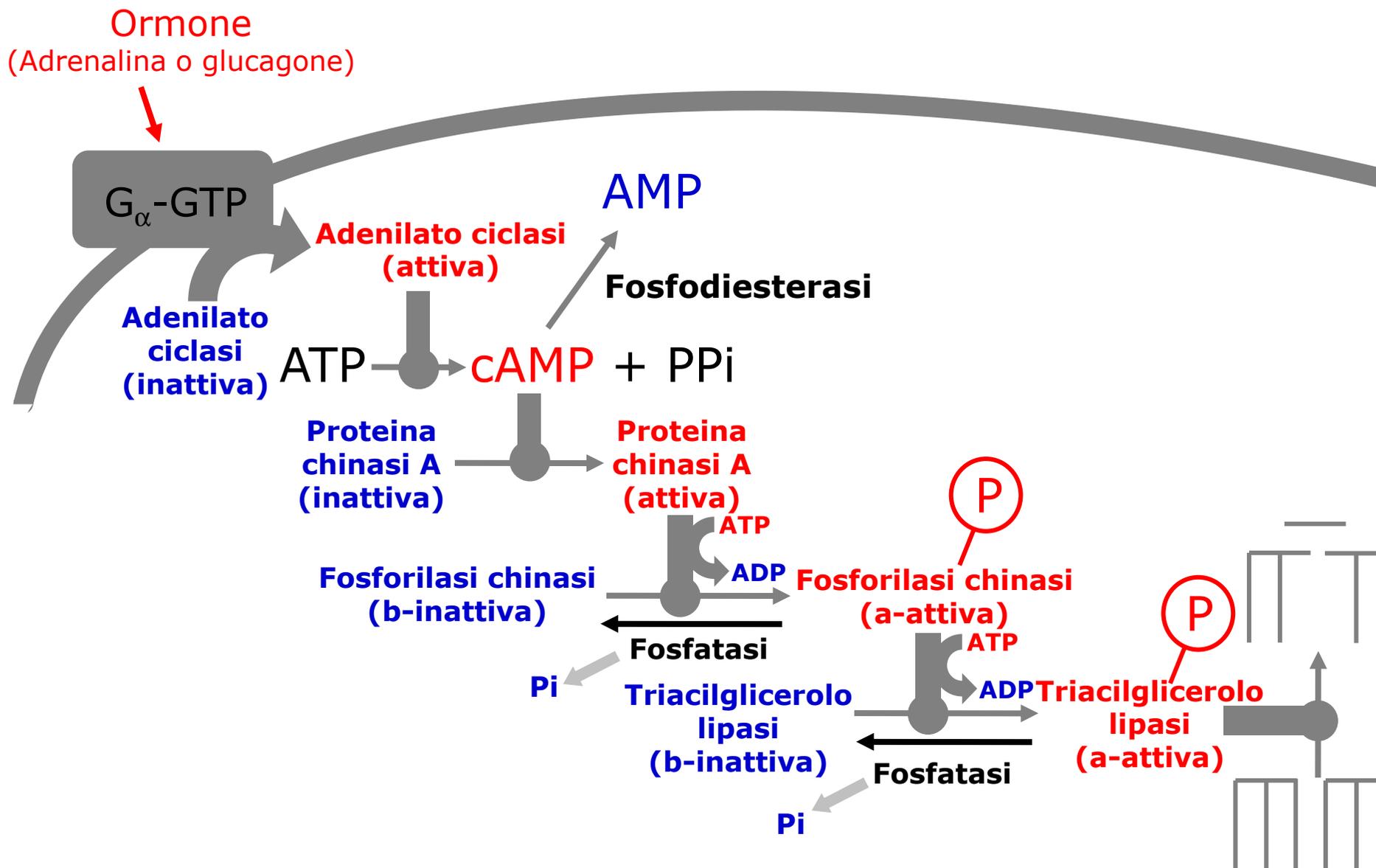
- Catalizza l'idrolisi dei triacilgliceroli in posizione 1 e 3 formando 1,2-diacilgliceroli, 2-acilglicerolo e quindi glicerolo



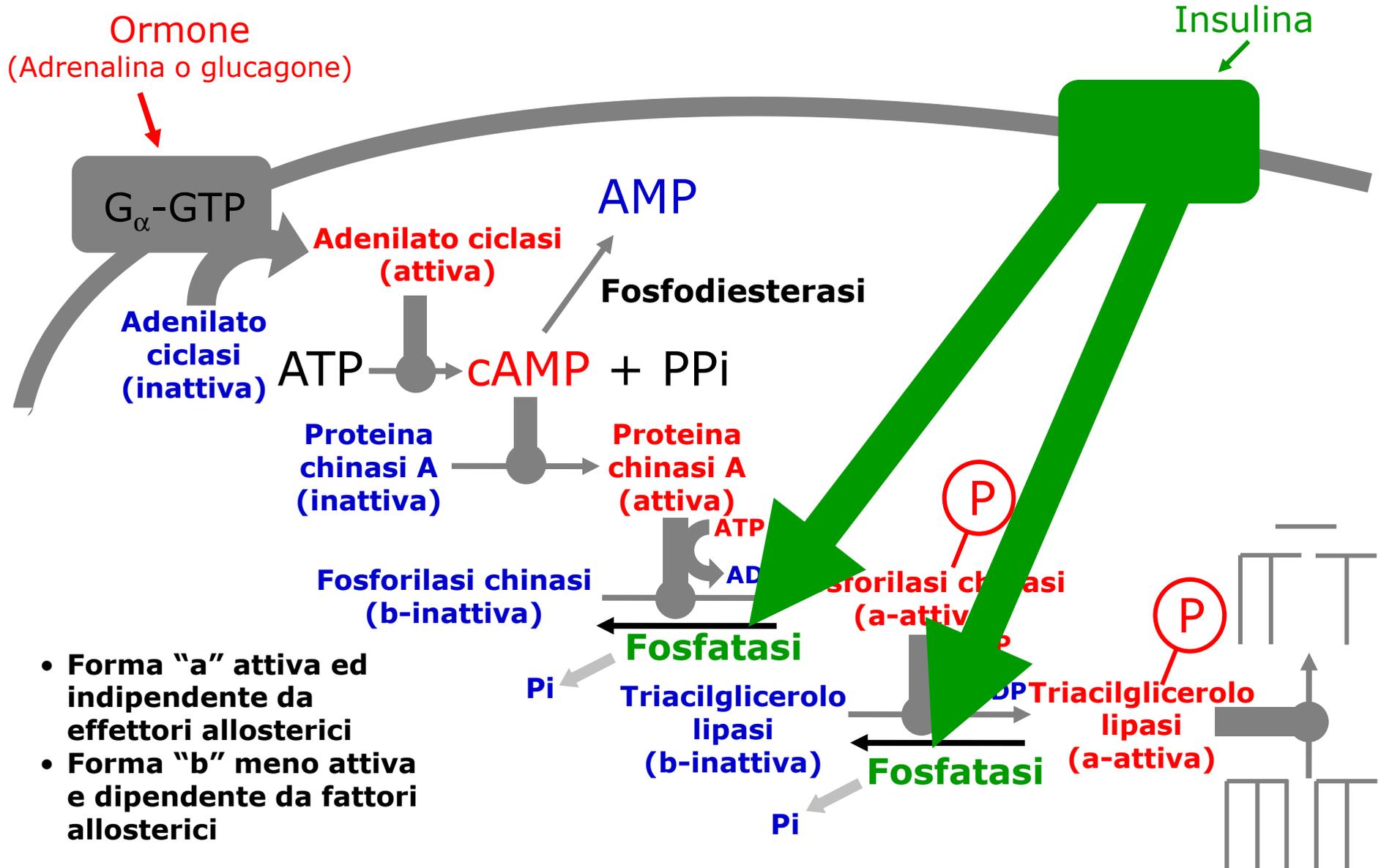
# Lipolisi: meccanismo generale



# Triacilglicerolo lipasi EC 3.1.1.3



# Triacilglicerolo lipasi EC 3.1.1.3

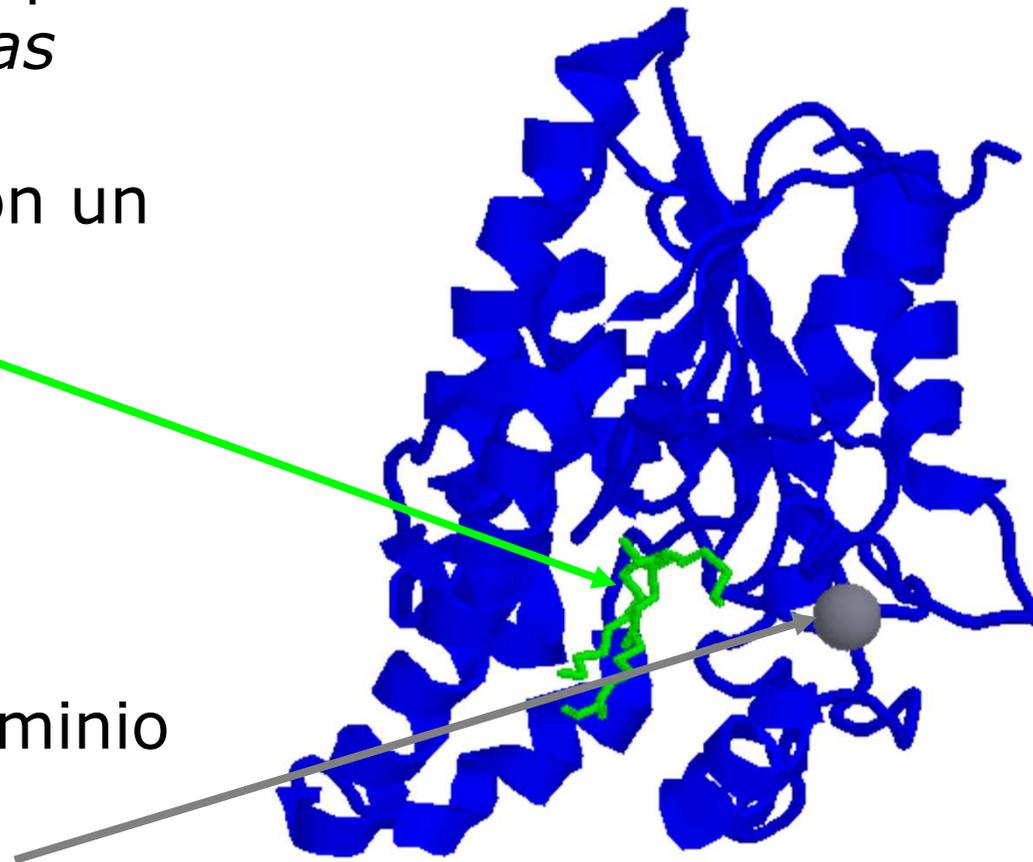


- Forma "a" attiva ed indipendente da effettori allosterici
- Forma "b" meno attiva e dipendente da fattori allosterici

## Triacilglicerolo lipasi EC 3.1.1.3

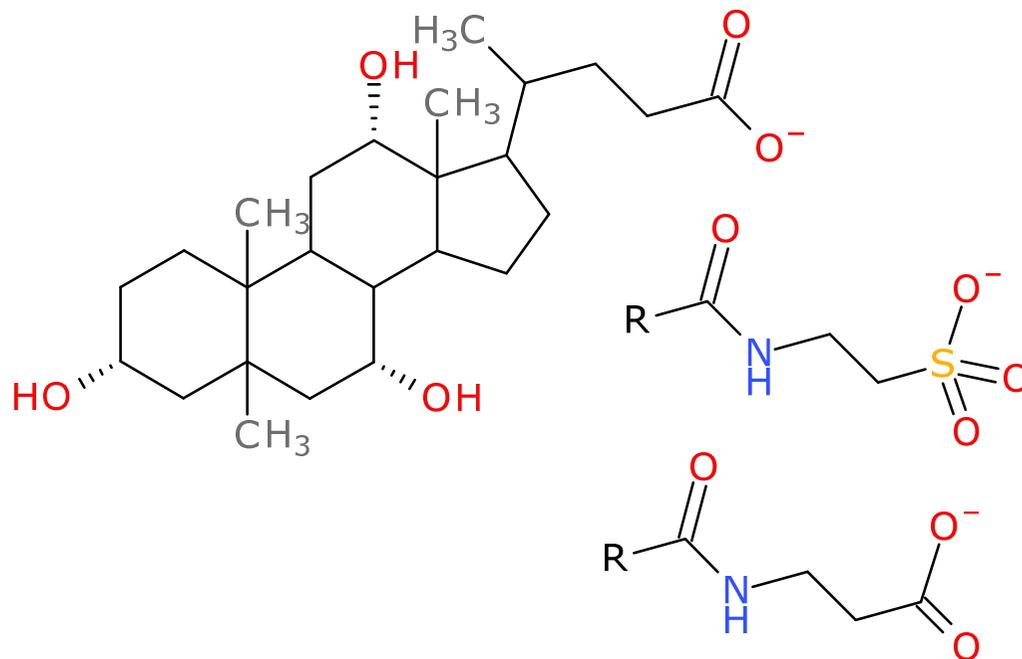
- Triacilglicerolo lipasi da *Pseudomonas Aeruginosa* complessata con un omologo di un trigliceride.

- Possiede un dominio legante  $\text{Ca}^{++}$



# Detergenti

- L'accessibilità dei legami esterei dei TAG è favorita dalla presenza di sali di acili biliari che funzionano come emulsionanti:

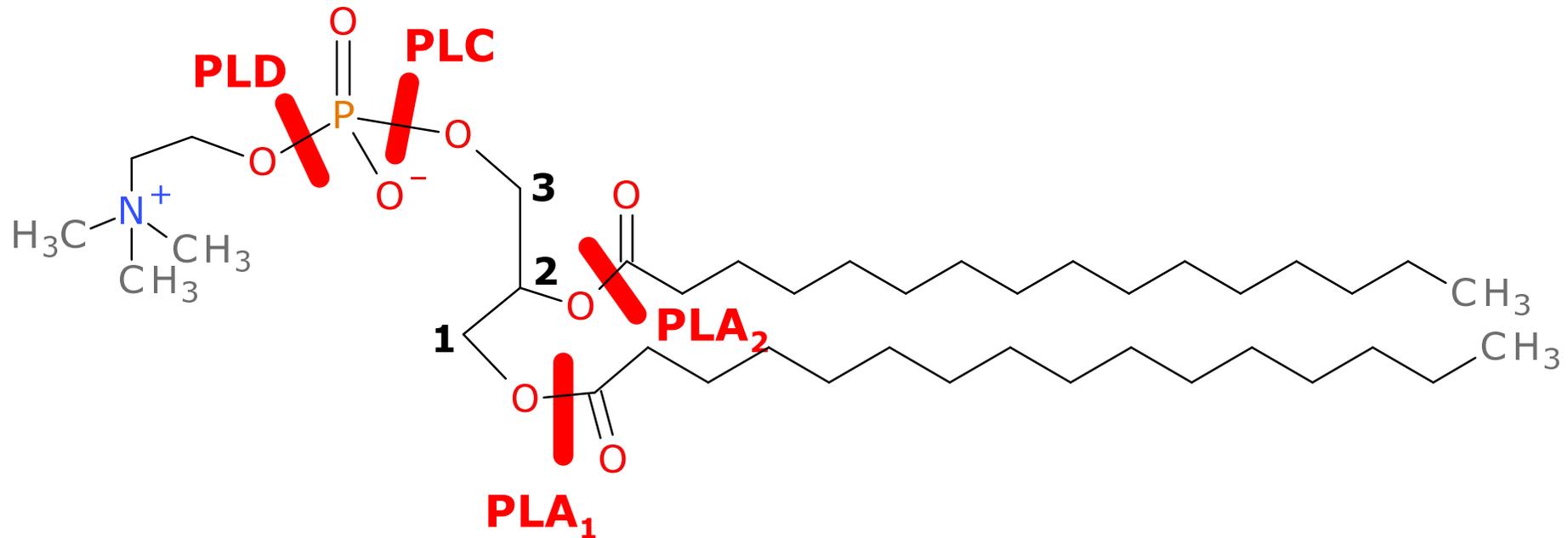


Acido colico (colato)

Acido taurocolico

Acido glicocolico

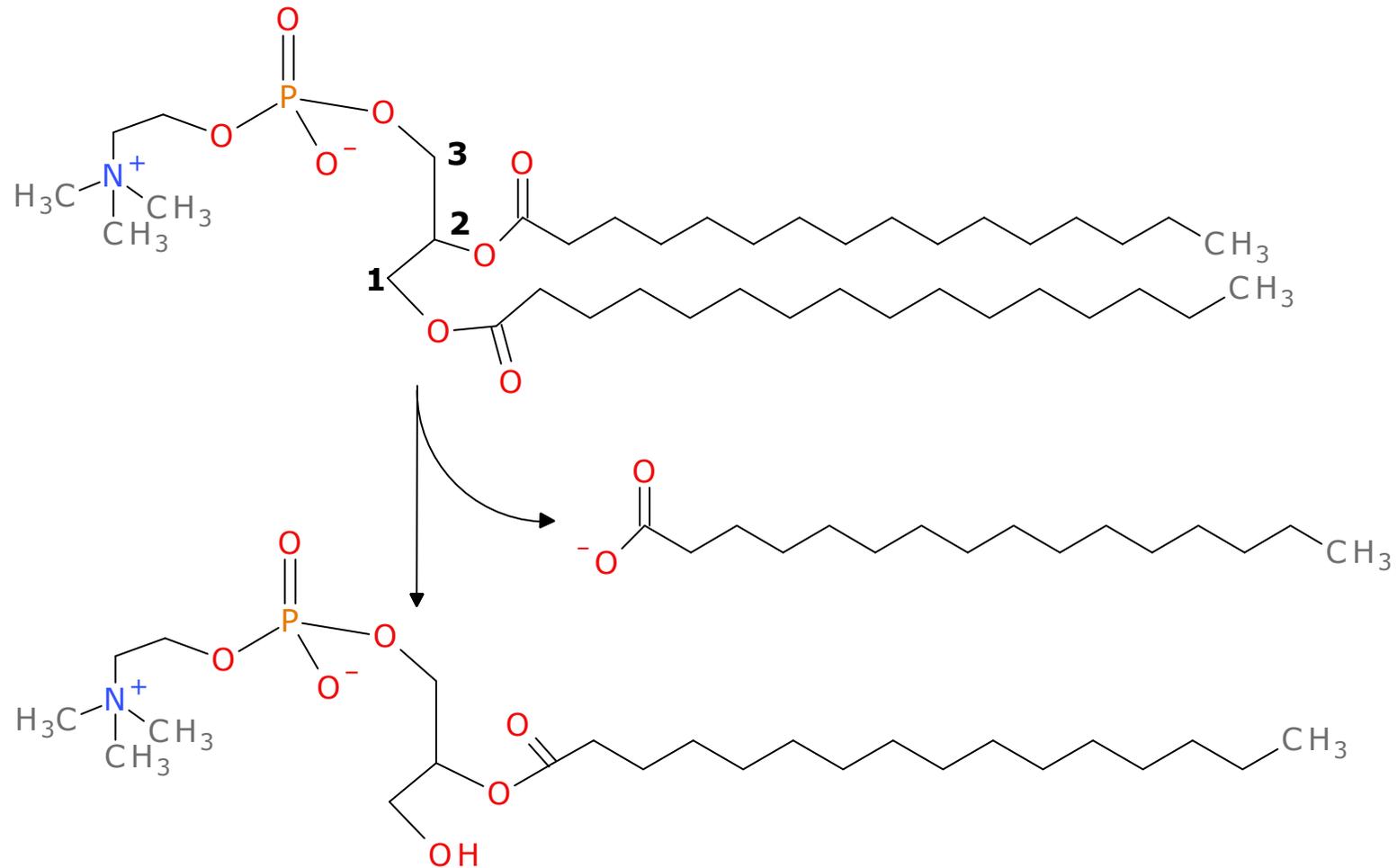
# Fosfolipasi



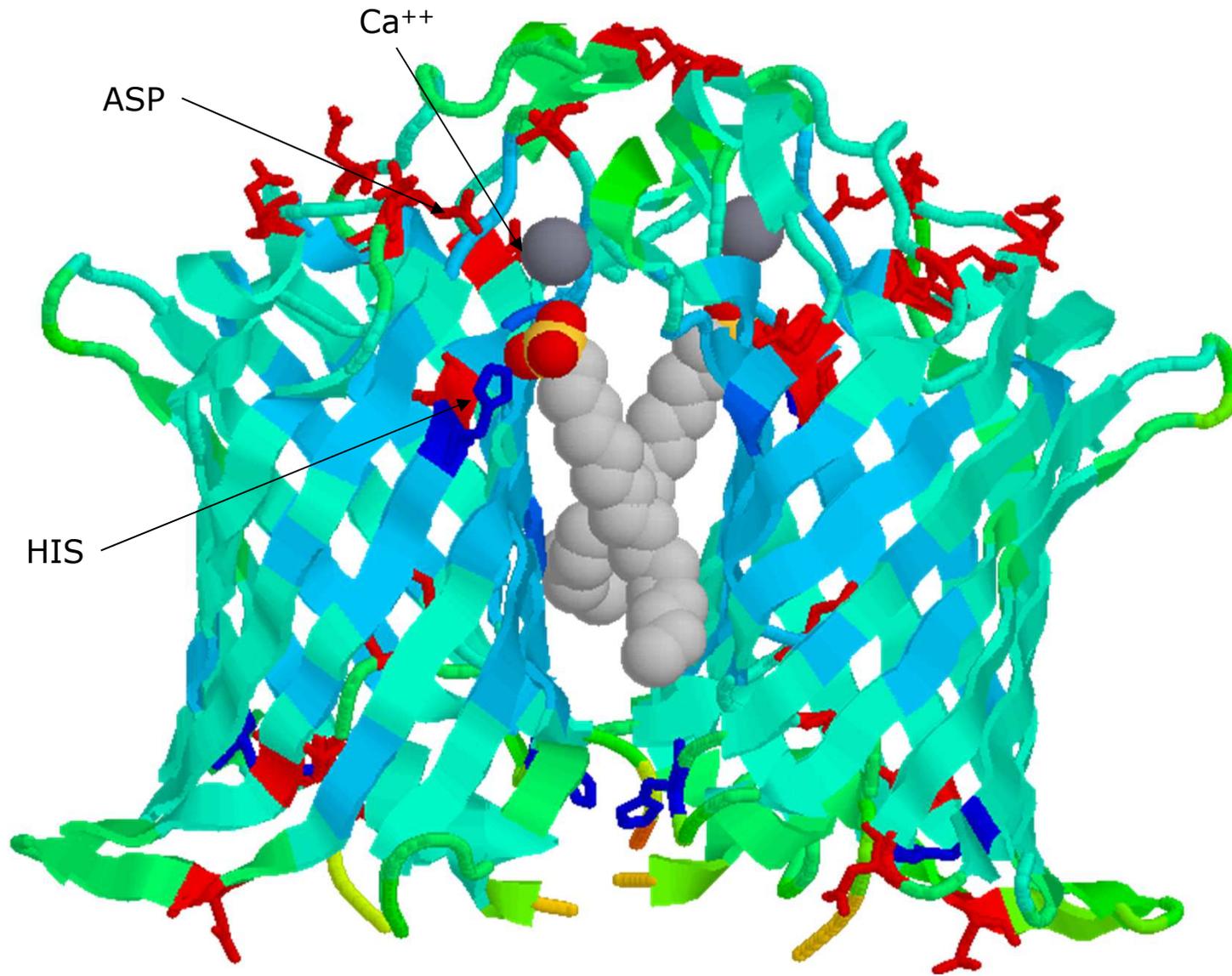
# Fosfolipasi

- Fosfolipasi A<sub>1</sub> EC 3.1.1.32
- Fosfolipasi A<sub>2</sub> EC 3.1.1.4
- Fosfolipasi C EC 3.1.4.3
- Fosfolipasi D EC 3.1.4.4
  
- Lipasi EC 3.1.1.3

# Fosfolipasi A<sub>1</sub> (EC 3.1.1.32 )

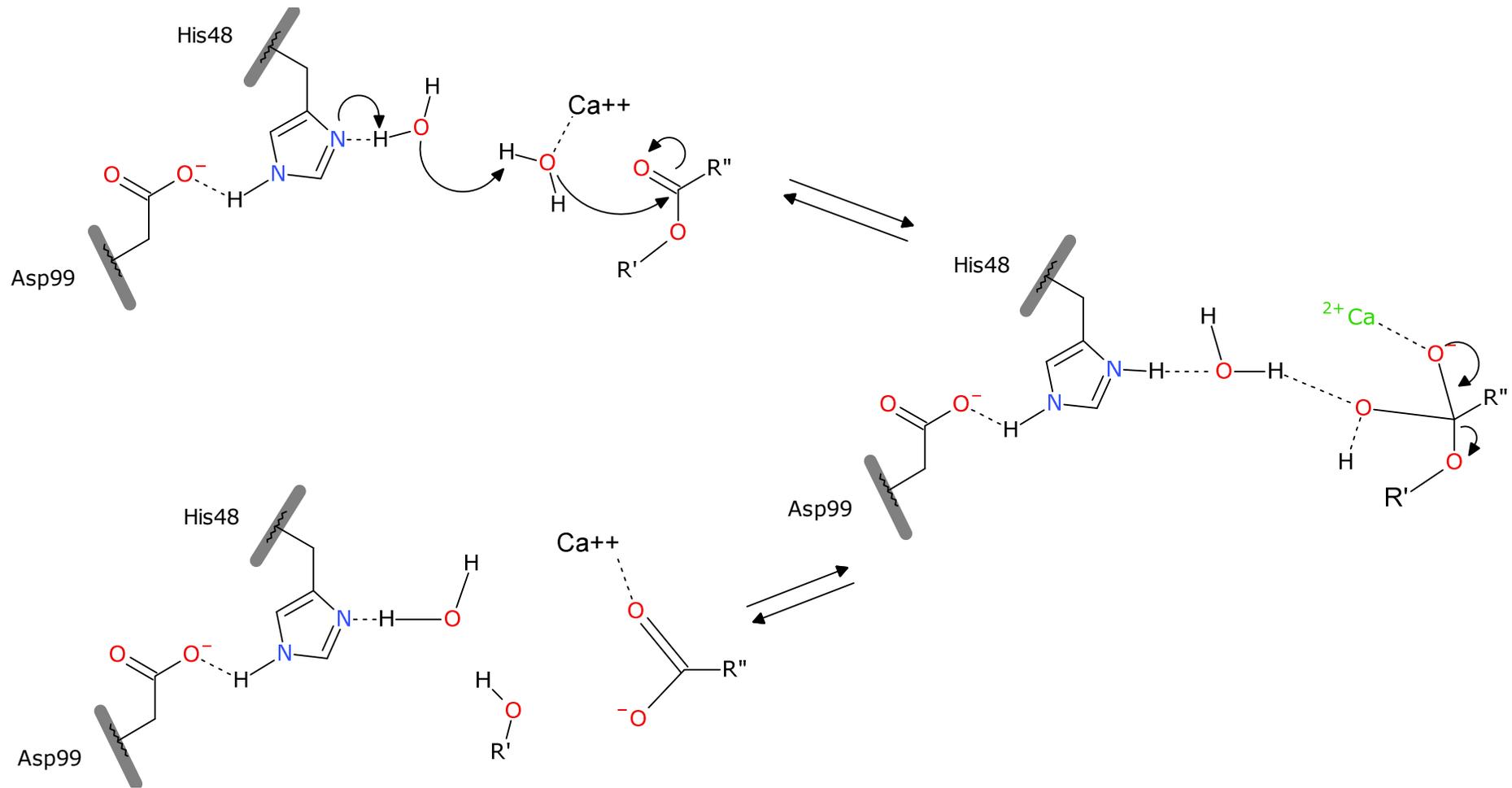


# Fosfolipasi A<sub>1</sub>

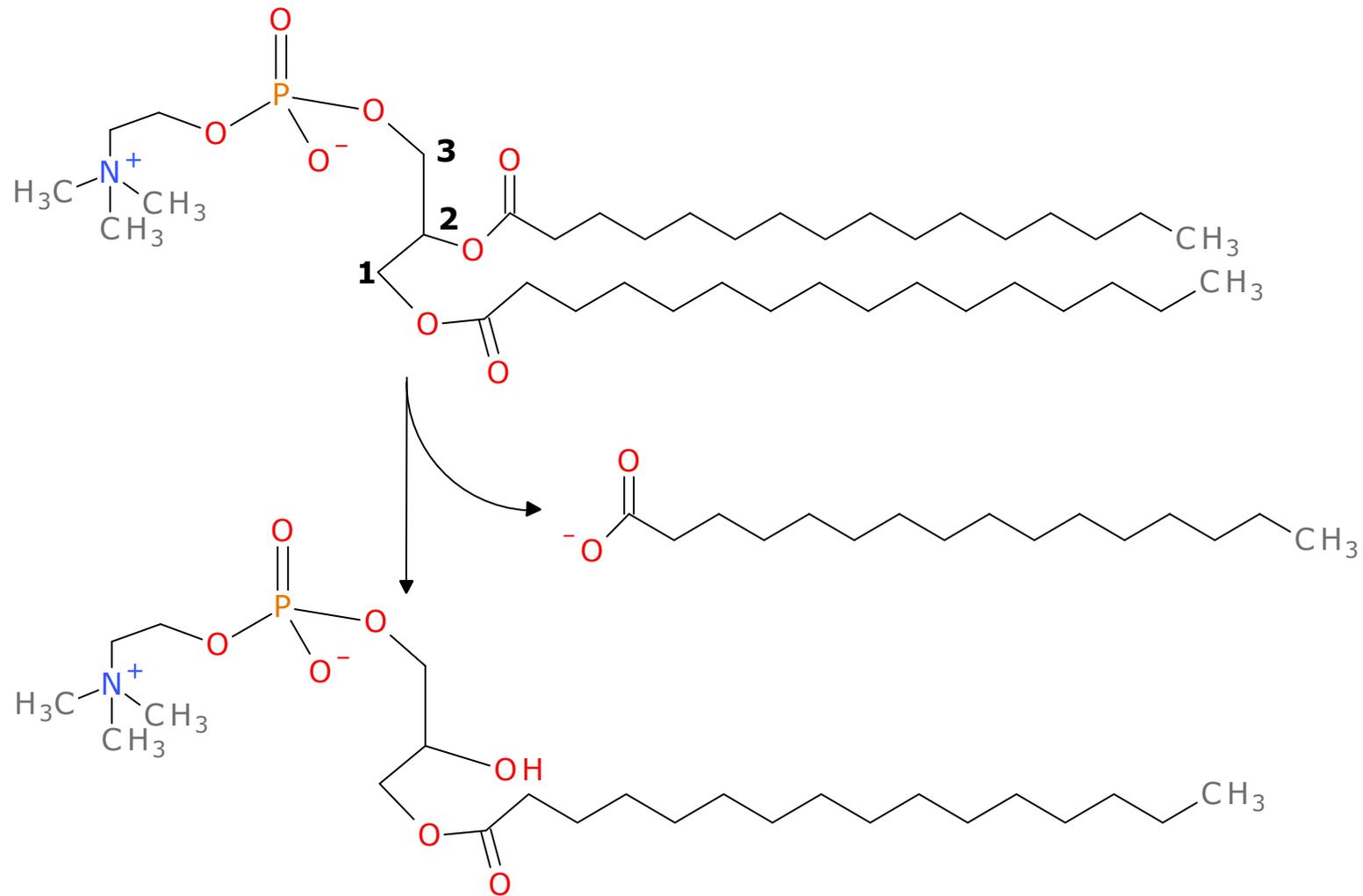


1QD6

# Meccanismo (diade catalitica)



# Fosfolipasi A<sub>2</sub> (EC EC 3.1.1.4)



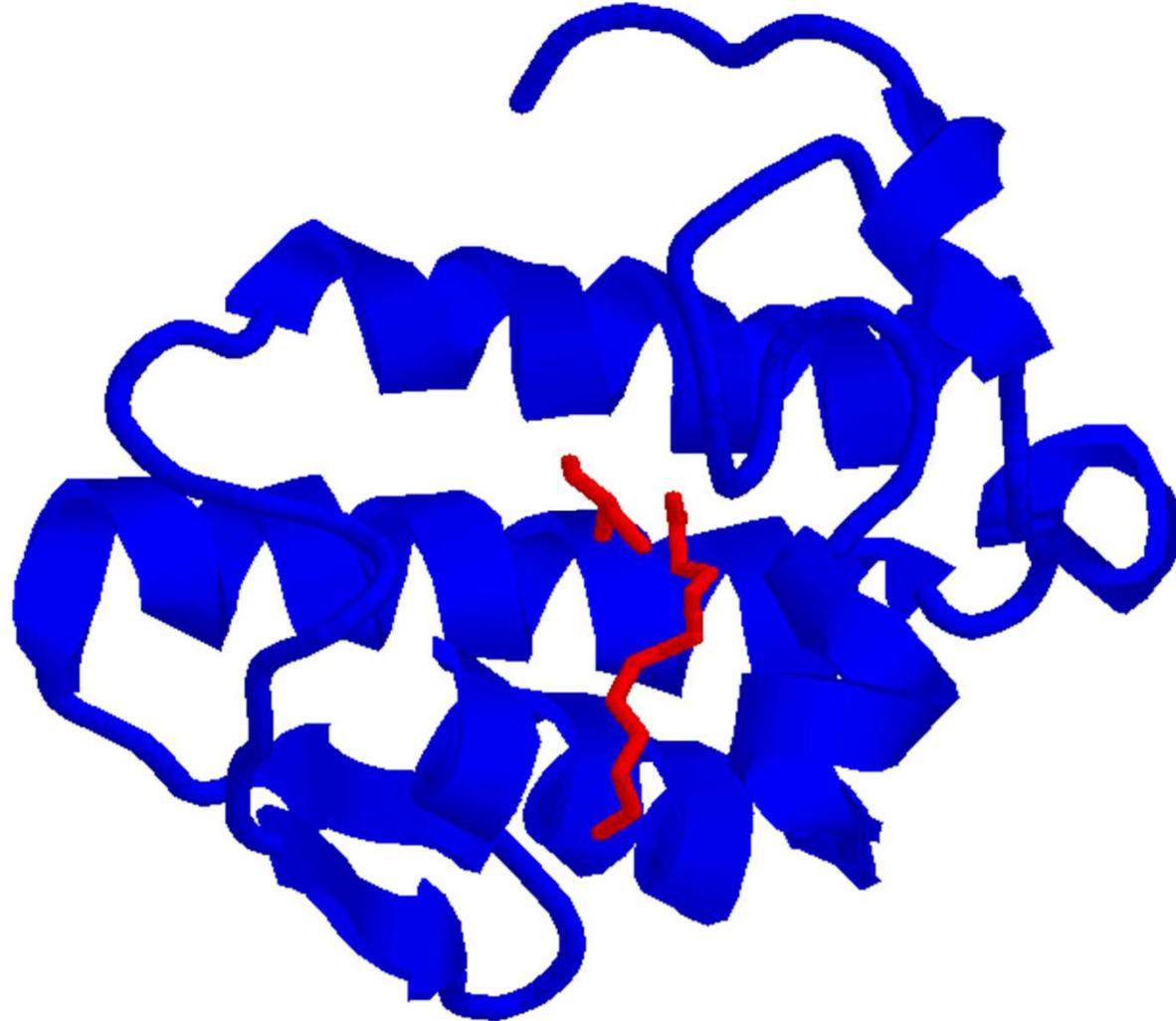
# Fosfolipasi A<sub>2</sub>

- Il lisofosfolipide è un detergente potentissimo,
- La fosfolipasi A<sub>2</sub> è contenuta nel veleno di serpenti (cobra), insetti (api), probabilmente anche in invertebrati marini (spugne), l'effetto è quello di lisare i globuli rossi attraverso l'effetto della lisofosfatidilcolina
- Nei mammiferi è secreta dal pancreas e una piccola quantità di lecitina viene secreta dal fegato, e quindi idrolizzata, per aiutare la solubilizzazione dei grassi.

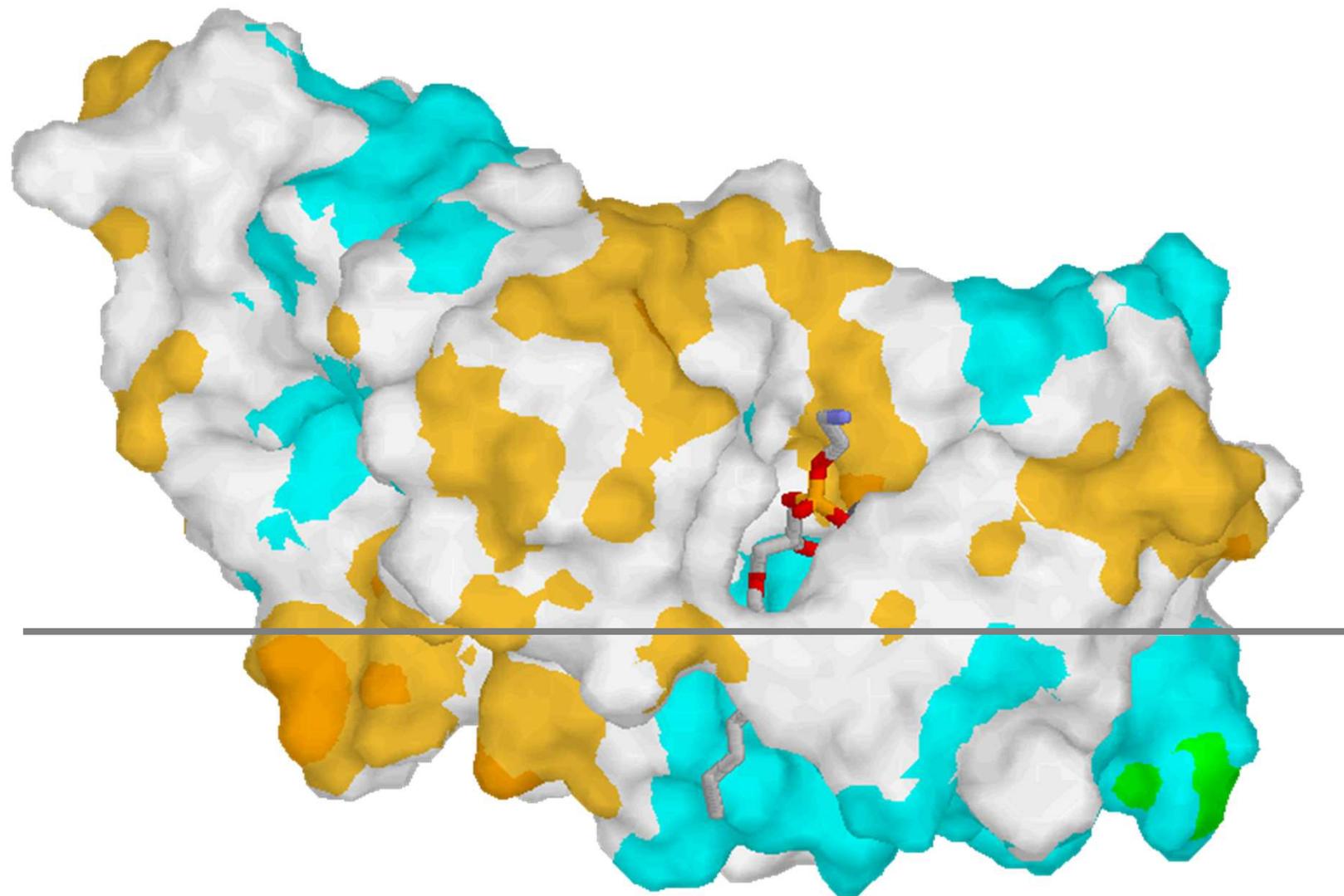
# Fosfolipasi A<sub>2</sub>

- Esistono almeno due famiglie di PLA<sub>2</sub>:
  - sPLA<sub>2</sub>: secreta, che permette l'idrolisi dei fosfolipidi all'interfaccia, e possiede un dominio che si lega alla membrana (veleno delle api)
  - cPLA<sub>2</sub>: citosolica, che viene utilizzata per la produzione di acidi grassi (arachidonato), inositolo fosfato come messaggeri intracellulari.

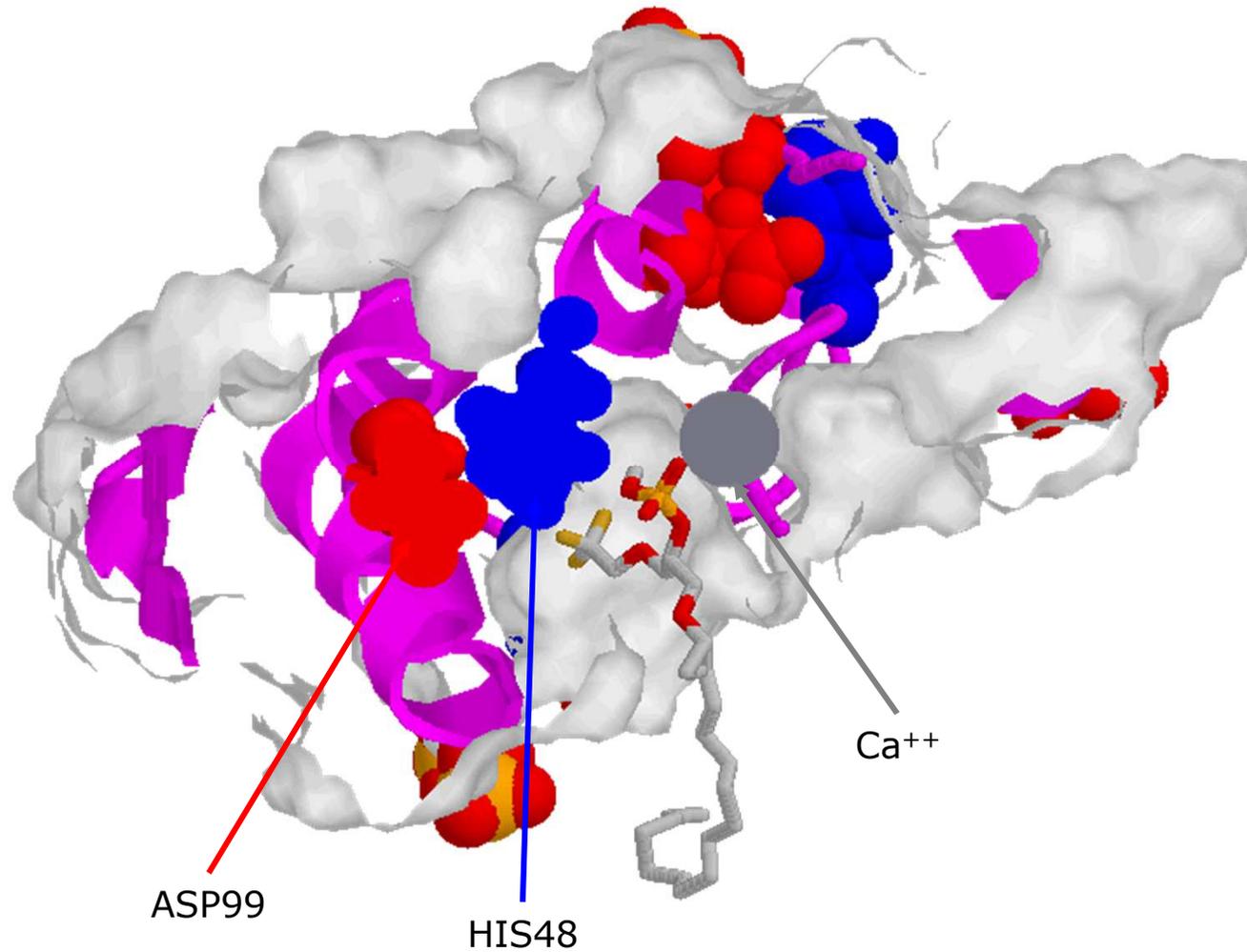
# Fosfolipasi A<sub>2</sub> (EC 3.1.1.4)



1S8G



# Diade catalitica



1FXF

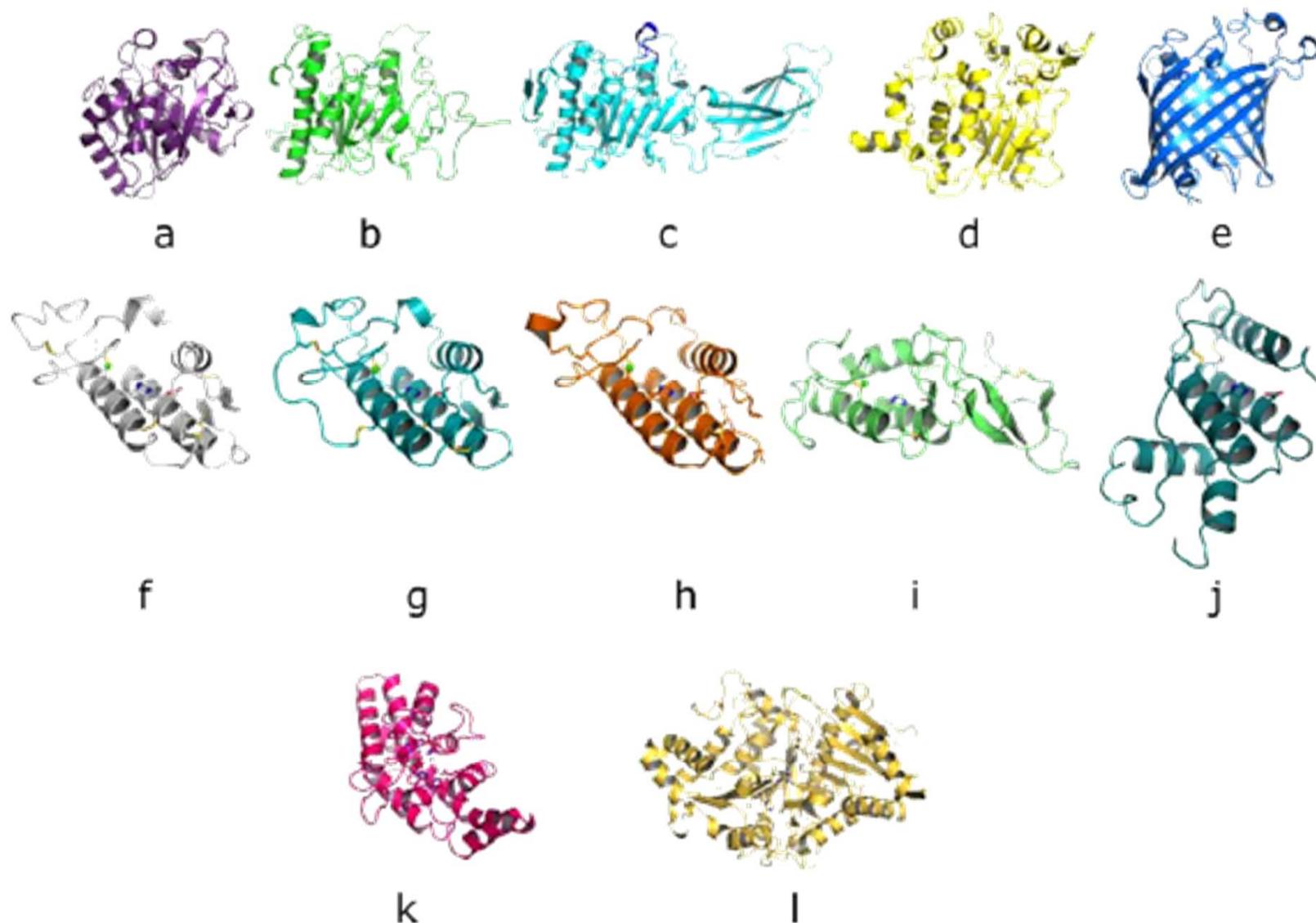
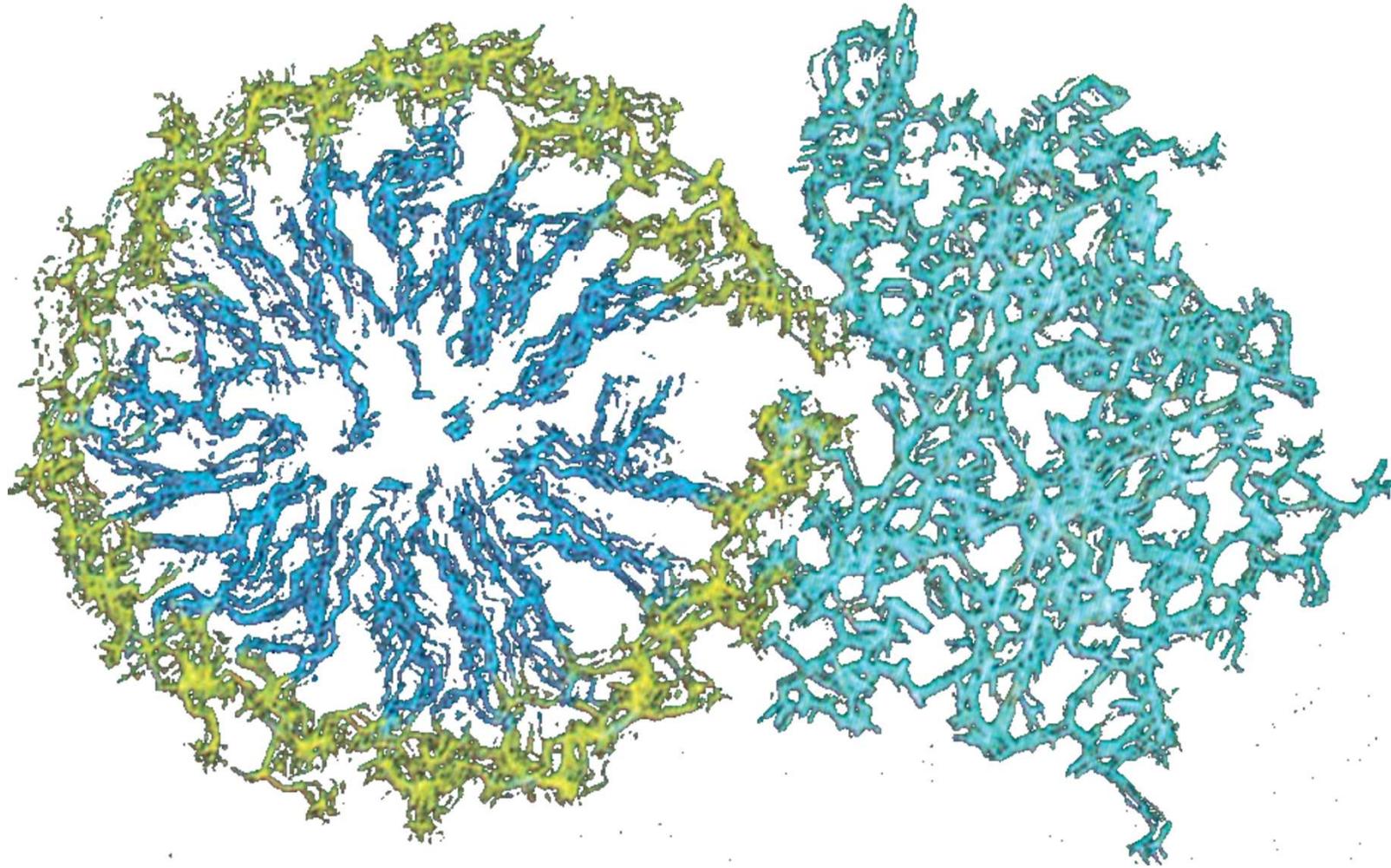


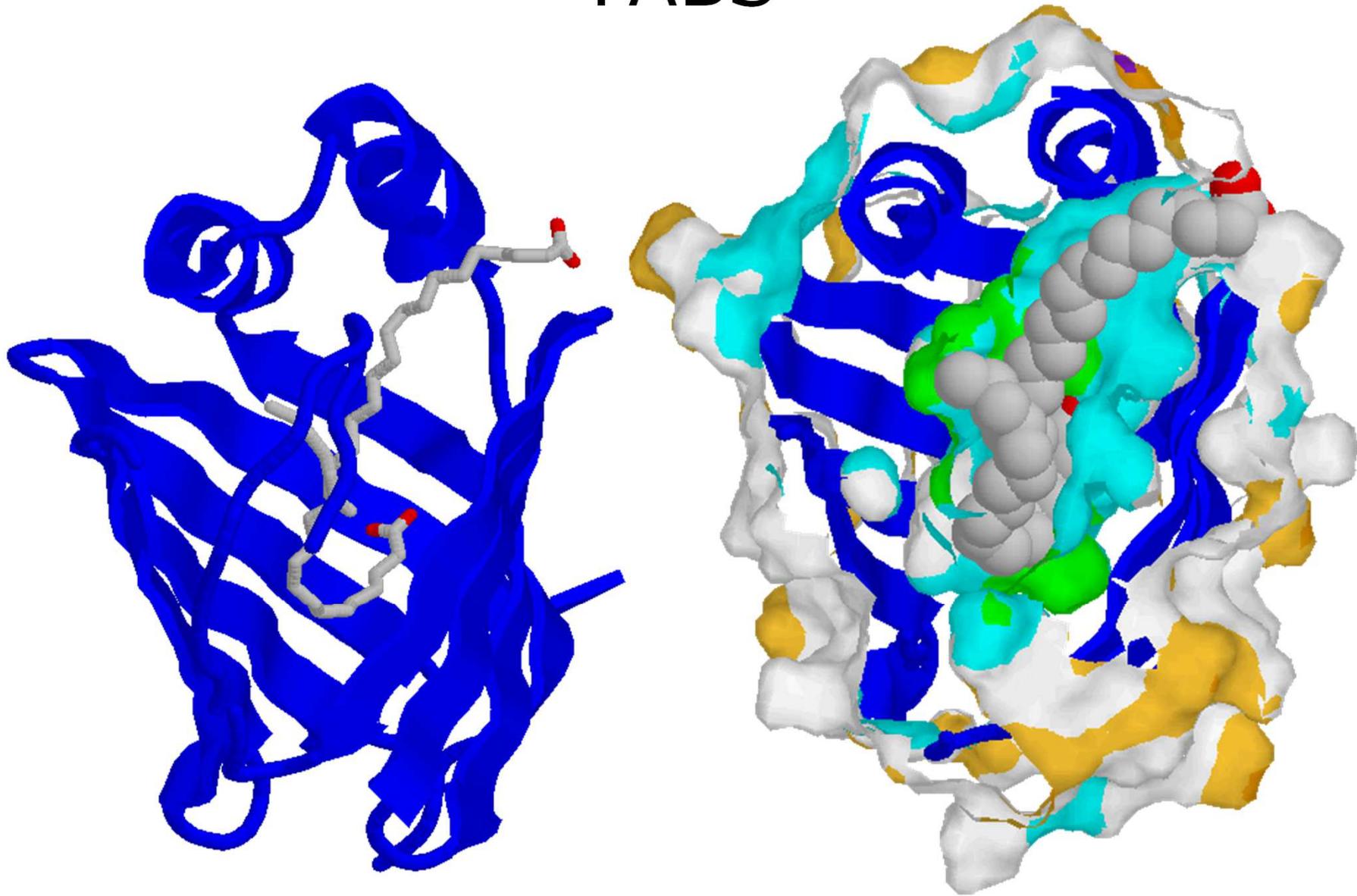
Fig. 2 Phospholipase structural diversity. Cartoon representation of the structure of the enzymes mentioned in the text. Catalytic residues are shown as sticks; ions involved in catalysis as spheres. a *T. lanuginosus* triacyl-glycerol lipase, closed form (1TIB). Phospholipases A, b Homology model of the vespid venom PLA<sub>1</sub>. c Guinea pig pancreatic lipase-related protein 2 (GPLRP2) (1GPL). Template used to build the model of the vespid PLA<sub>1</sub>. The  $\beta$ 9 loop is shown in dark

blue. d *S. hyicus* homology model built using the *B. stevensii* lipase (1II3) as template. e Outer membrane phospholipase A (OMPLA) (1FW3). Secreted PLA<sub>2</sub>s from different origins. Disulfide bonds are shown with sticks. f Pig pancreatic. g Human synovial fluid. h Taiwan cobra venom. i *A. mellifera*. j *S. violaceoruber*. k Phospholipase C from *Bacillus cereus* (1AH7). l Phospholipase D from *Streptomyces* sp. strain PMF (1F0I). Figures made with PyMol

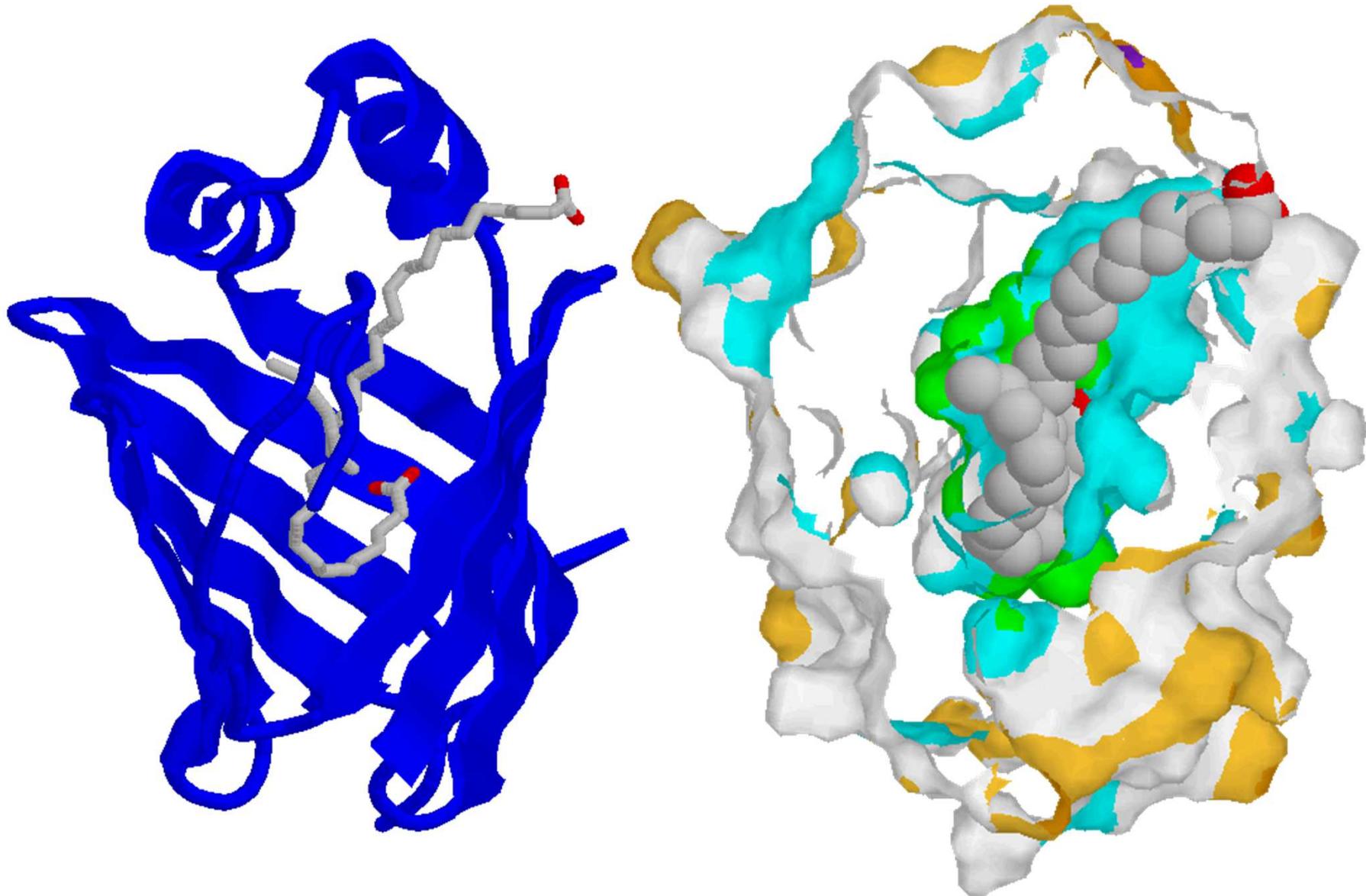
# Ipotetico modo d'azione di Fosfolipasi A<sub>2</sub> su di una micella di fosfolipidi



# FABS



# FABS

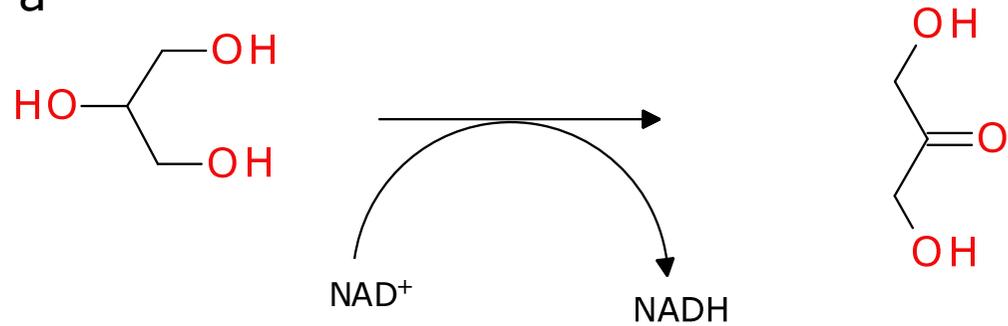


# Destino dei prodotti

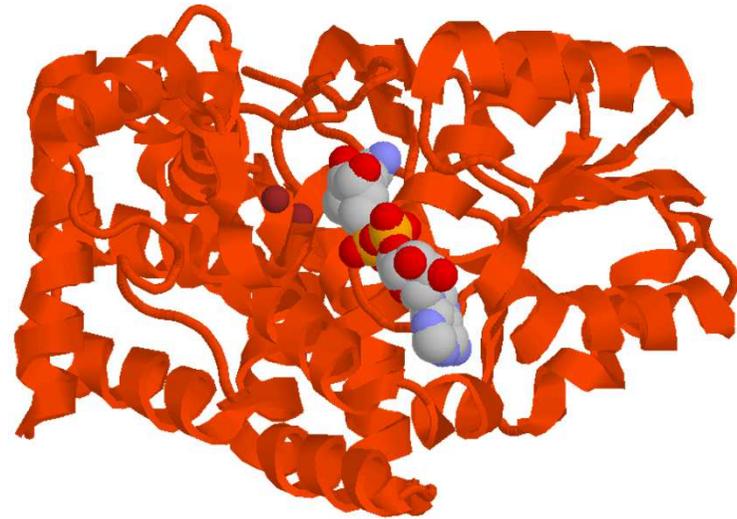
- **Glicerolo**
  - Convertito in diidrossiacetonfosfato entra nella glicolisi
  - La conversione è catalizzata da:
    - Glicerolo fosfato deidrogenasi
    - Diidrossiacetone chinasi
- **Acidi grassi**
  - Ossidazione
    - Principalmente  $\beta$ -ossidazione
      - Produzione Acetil-CoA, NADH, FADH<sub>2</sub>
    - Oppure  $\omega$ -ossidazione
      - Processo aspecifico che porta alla produzione di composti idrosolubili più facili da eliminare.

# Glicerolo

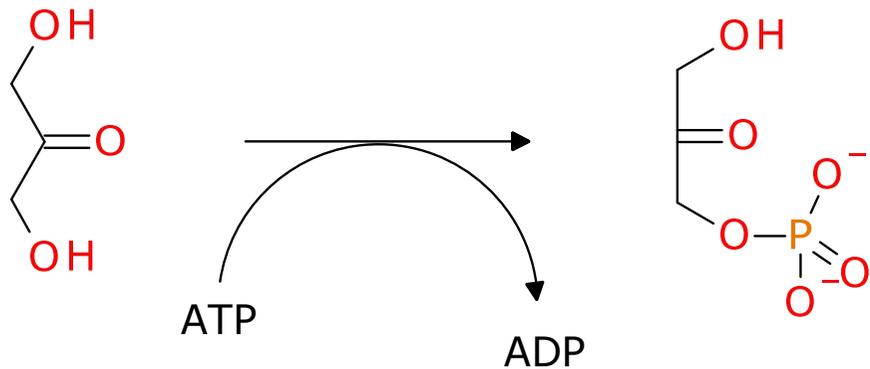
- L'ossidazione del glicerolo a diidrossiacetone è catalizzata dalla glicerolo fosfato deidrogenasi (EC 1.1.1.6)



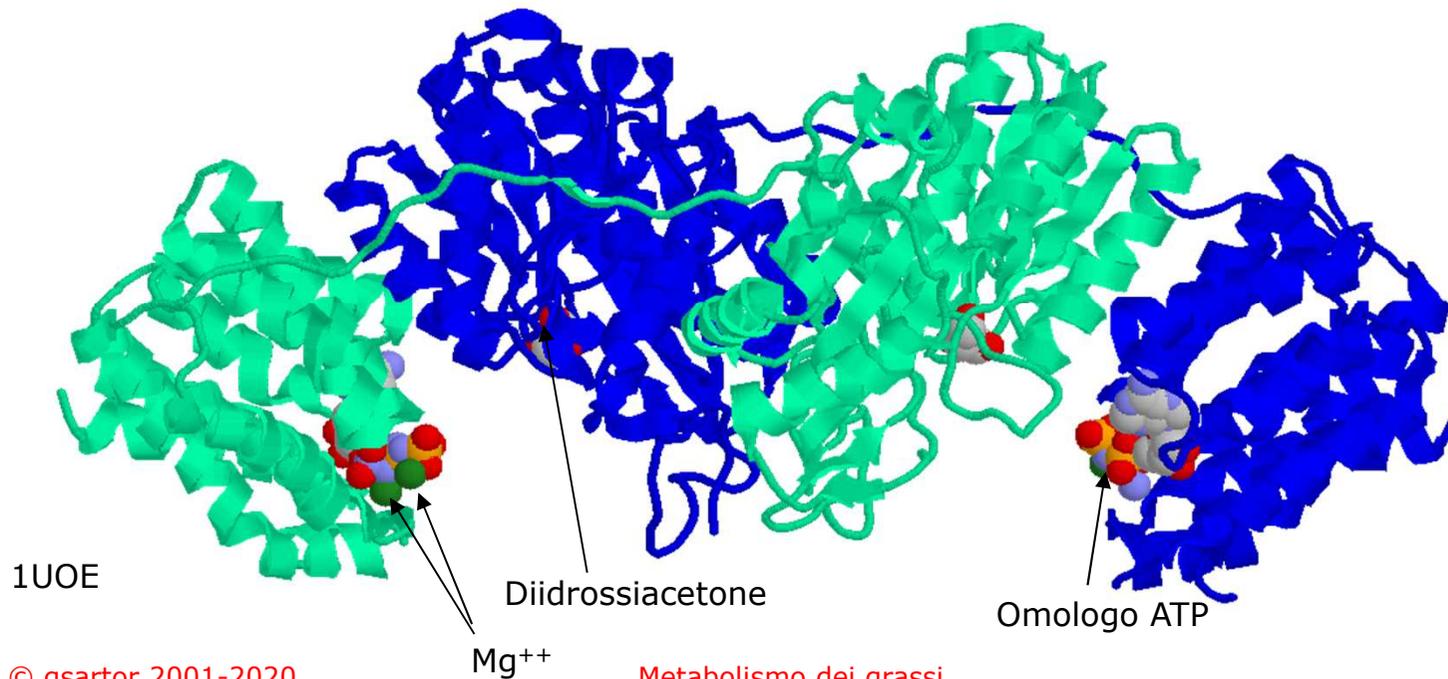
1JQ5



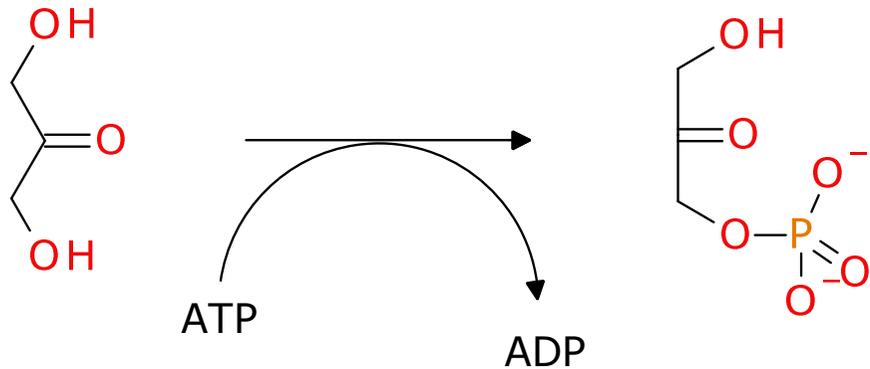
# Glicerolo



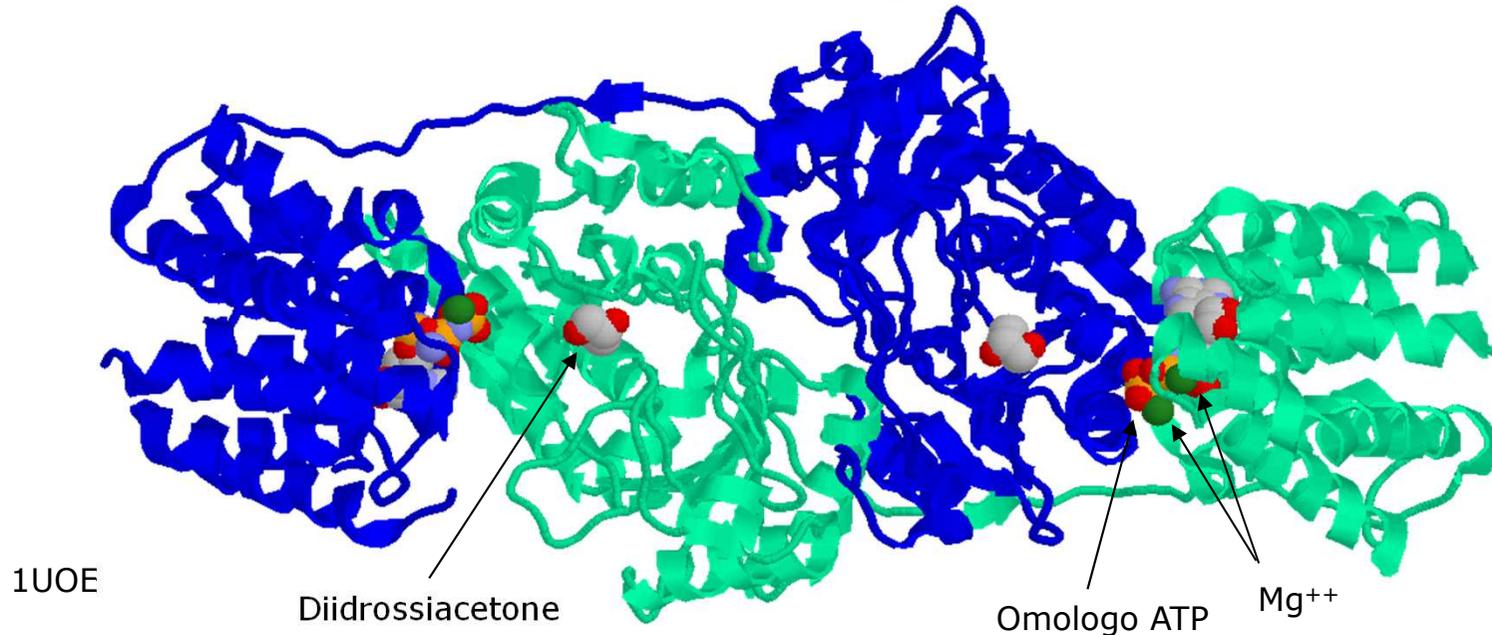
- La fosforilazione del diidrossiacetone è catalizzata dalla diidrossiacetone chinasi (EC 2.7.1.29).
- Il diidrossiacetonfosfato così formatosi è convogliato nella glicolisi



# Glicerolo



- La fosforilazione del diidrossiacetone è catalizzata dalla diidrossiacetone chinasi (EC 2.7.1.29).
- Il diidrossiacetonfosfato così formatosi è convogliato nella glicolisi



# Lipidi

- Semplici
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- Complessi
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

# Metabolismo dei grassi

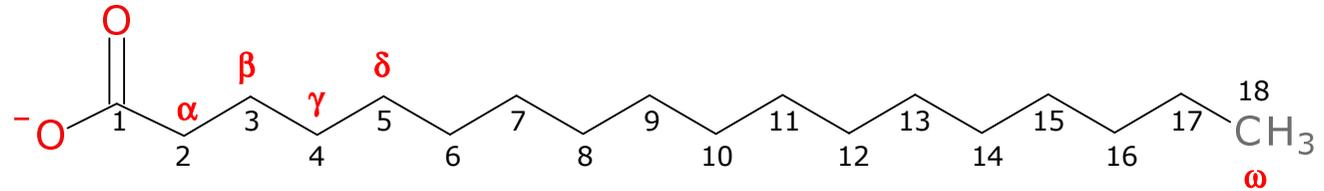
1. Demolizione dei trigliceridi
- 2. Catabolismo degli acidi grassi**
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi

<https://www.youtube.com/watch?v=3YH1-lApuyc>  
<https://ofm.io/beta-oxidation/>

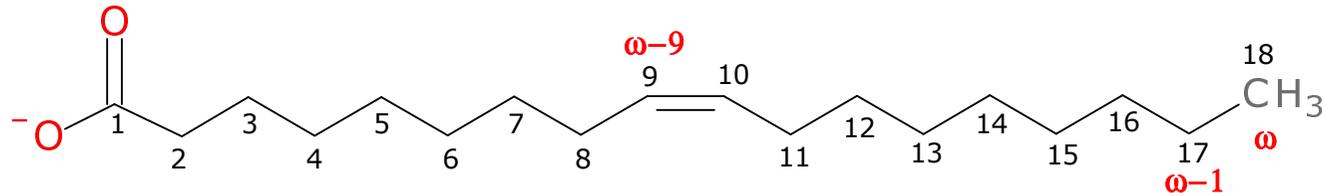
# Acidi grassi

- Acidi grassi saturi



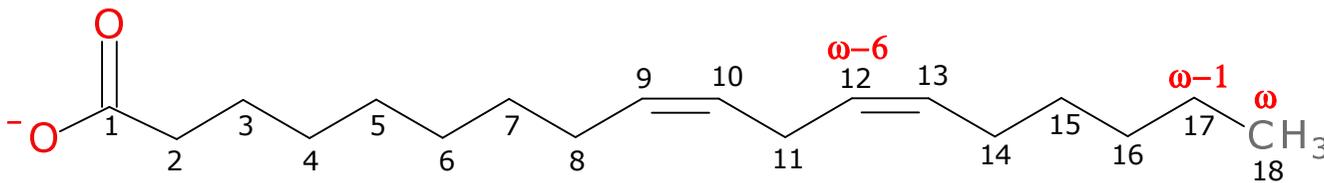
Acido stearico ( $C_{18}$ )

- Acidi grassi insaturi



Acido oleico ( $C_{18}\Delta^9$ )  
 $C_{18}:1\omega_9$

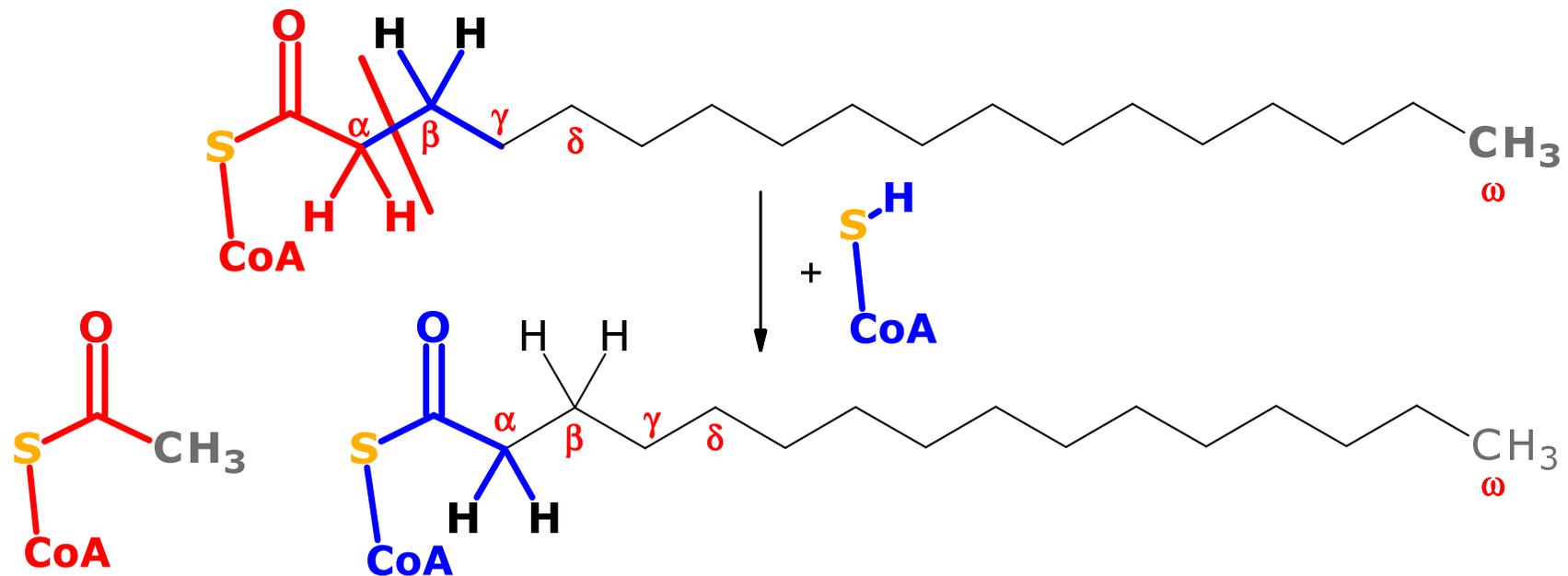
- Acidi grassi polinsaturi



Acido linoleico ( $C_{18}\Delta^{9,12}$ )  
 $C_{18}:2\omega_6$

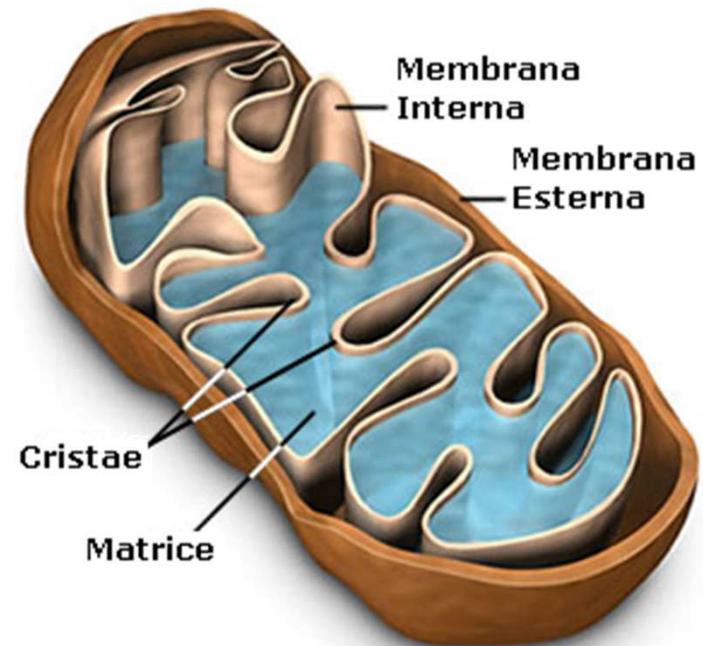
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- Una volta che i TGA sono idrolizzati ad acidi grassi questi ultimi vengono demoliti fondamentalmente attraverso l'ossidazione,
- Il principale meccanismo è quello della  $\beta$ -ossidazione che distacca ciclicamente unità bicarboniose, sottoforma di Acetil-CoA, rompendo il legame tra il  $C\alpha$  e il  $C\beta$ ,



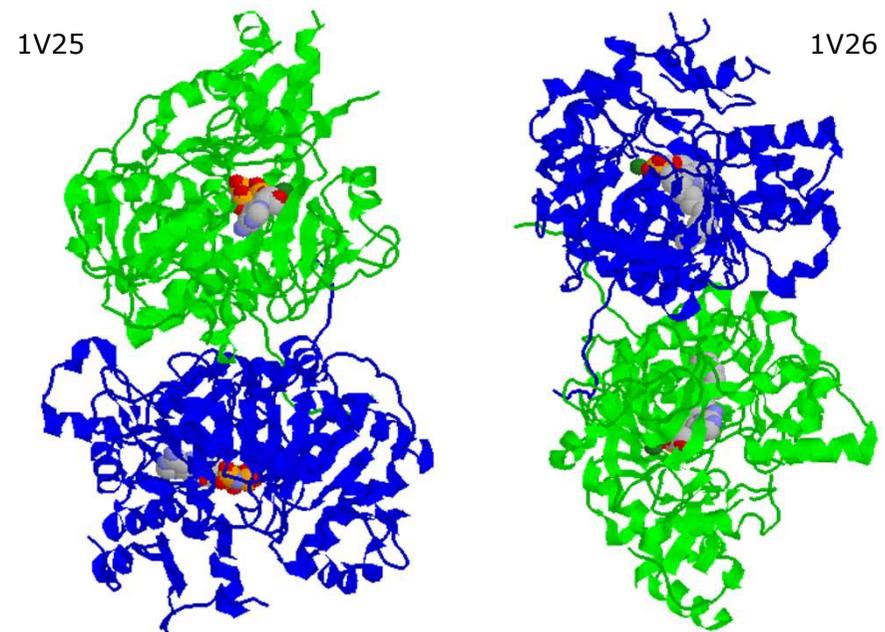
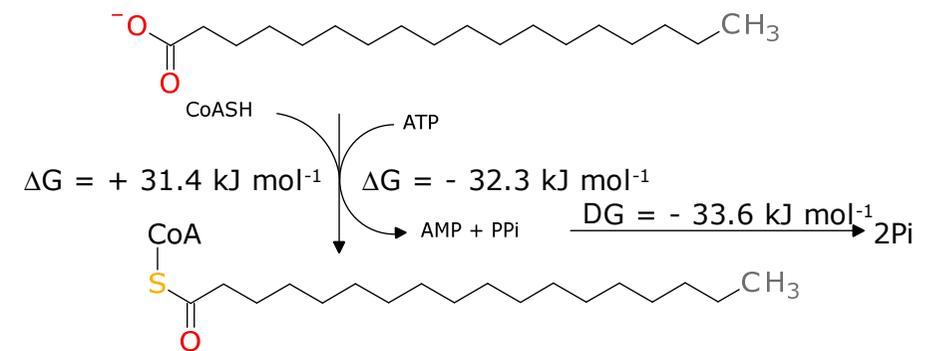
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- A seconda del numero ( $n$ ) di atomi di carbonio dell'acido grasso di producono  $n/2$  molecole di Acetil-CoA.
- La reazione avviene nella matrice mitocondriale.
- Gli acidi grassi vengono attivati attraverso la formazione di un Acil-CoA.
- L'Acil-CoA viene trasportato all'interno della membrana interna mitocondriale attraverso il sistema carnitina/acil-carnitina.



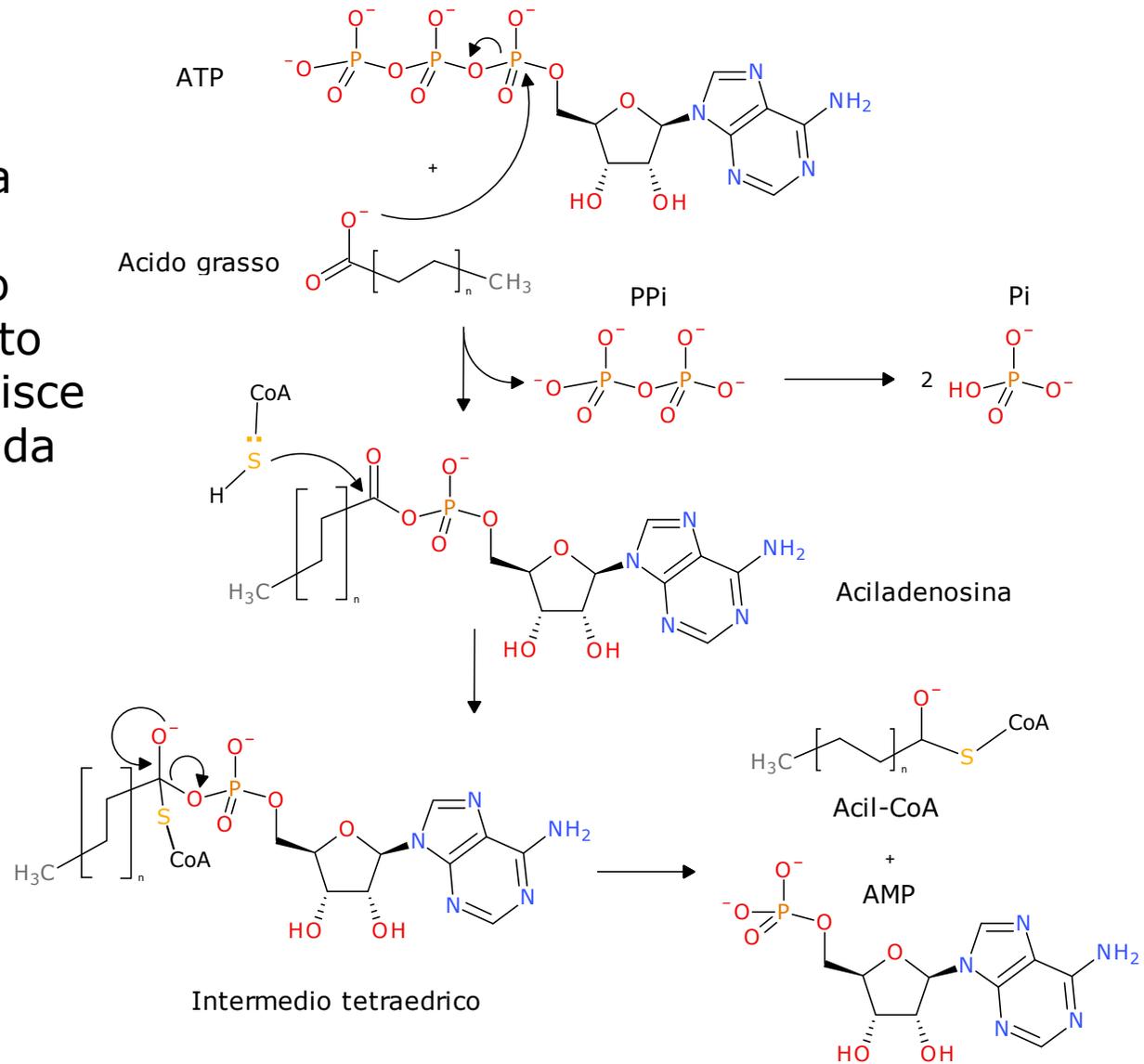
# Attivazione degli acidi grassi

- L'attivazione degli acidi grassi porta alla formazione di Acil-Coa
- Avviene nel citoplasma ad opera di una l'acil-CoA sintetasi (EC 6.2.1.3).
- Il processo è endoergonico ( $\Delta G = 31.4 \text{ kJ}\cdot\text{mole}^{-1}$ )
- Viene reso spontaneo dalla razione di idrolisi di una molecola di ATP a AMP e PPi, il quale fornisce un surplus di energia convertendosi a 2Pi attraverso una pirofosfatasi, per un totale di  $-65.9 \text{ kJ}\cdot\text{mole}^{-1}$  di ATP impiegato.



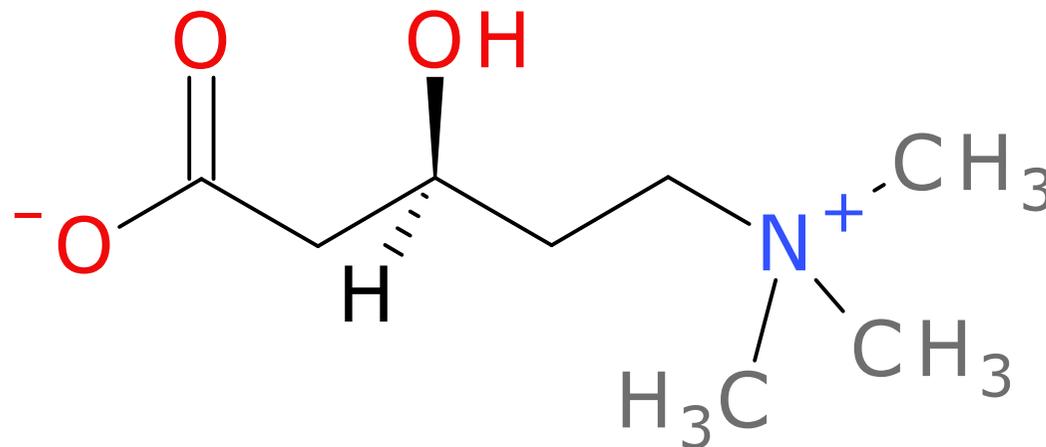
# Formazione di Acil-CoA

- Il meccanismo di reazione prevede la formazione di un derivato intermedio aciladenosina, legato all'enzima, che subisce l'attacco nucleofilo da parte dell'atomo di zolfo del CoA-SH.



# Trasporto

- Il trasporto degli acilCoA nell'interno degli organelli subcellulari, dove avviene l'ossidazione degli acidi grassi, sfrutta il sistema carnitina/acilcarnitina.



# Carnitina

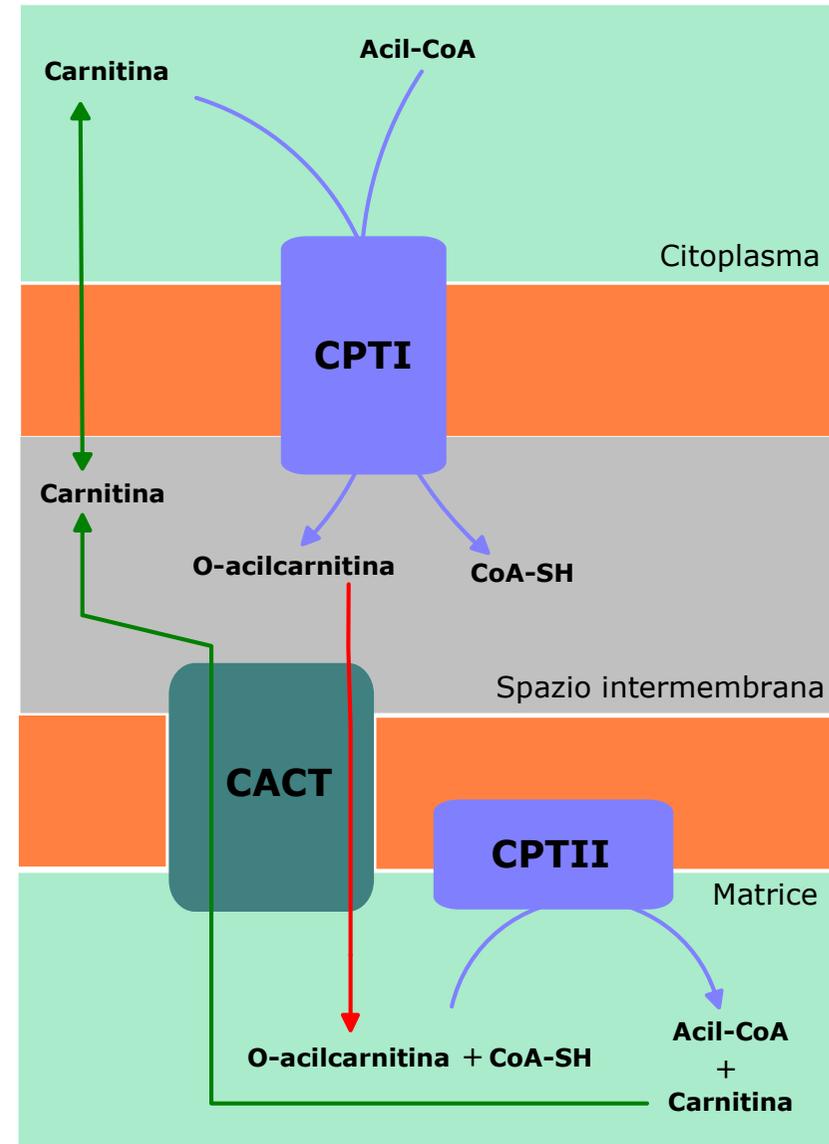
- Il sistema carnitina/acilcarnitina è stato scoperto la prima volta nei mitocondri.
- Esso contiene carnitina acetiltransferasi (CAT), legata strettamente alla faccia interna della membrana interna mitocondriale e quattro isoenzimi carnitina palmitoil transferasi (CPT, CPT-IA nel fegato, CPT-IB nel muscolo e altre cellule, CPT-IC nel cervello e CPT-II).
- Gli enzimi CPT-I sono localizzati nella membrana esterna mitocondriale con le loro porzioni catalitica e regolatoria (inibita da malonilCoA) che si affacciano verso il lato citoplasmatico mentre CPT II è localizzata come la CAT.
- Tale varietà isoenzimatica è legata alla diversa affinità per i diversi gruppi acilici:
  - CAT: C2-C10, CPTI: C6-C20
  - CPTII: C6-C18

# Carnitina

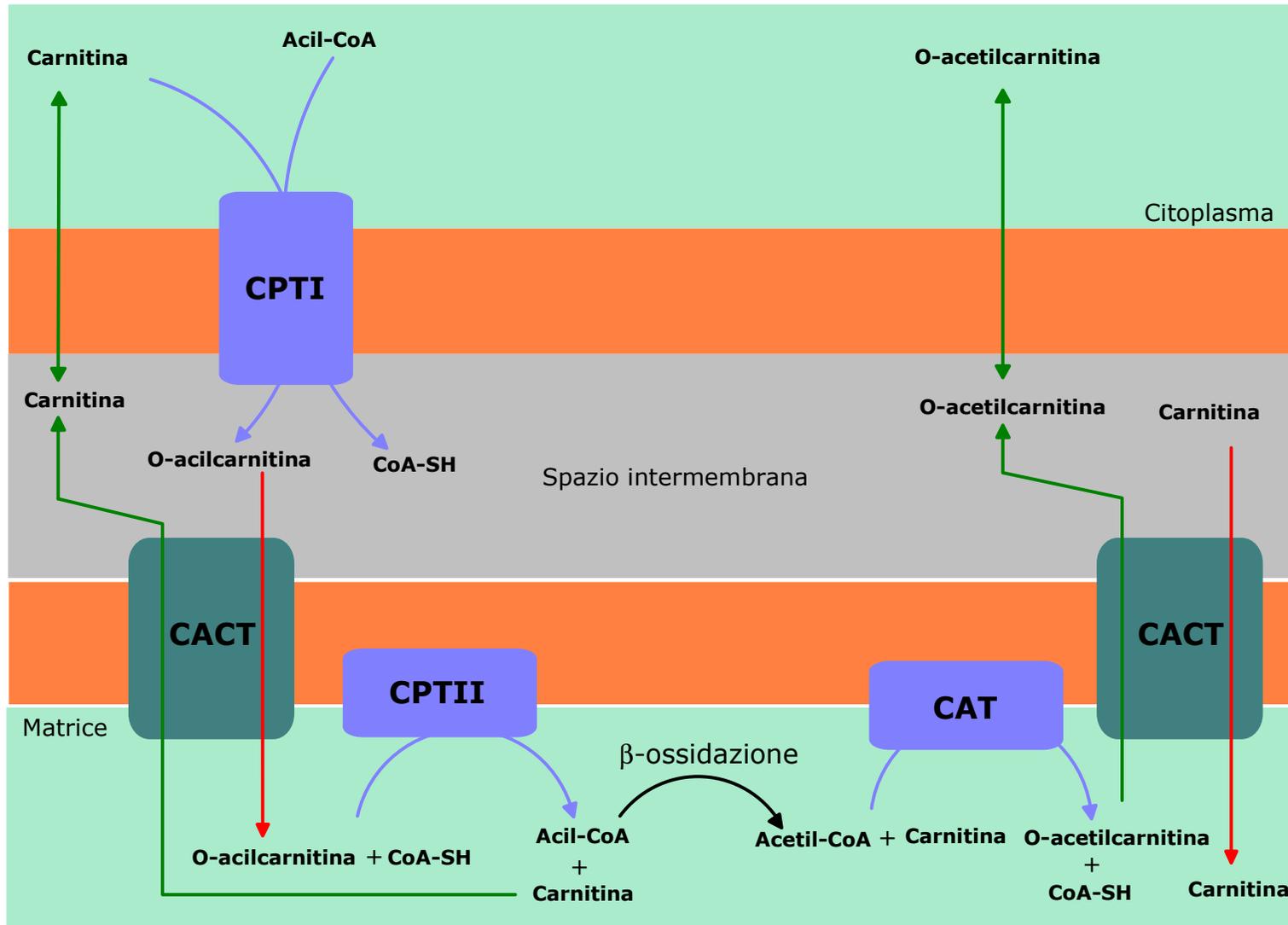
- Anche i perossisomi contengono una CAT,
  - la carnitina octiltransferasi (CROT) che ha un'affinità maggiore per C4-C16, è inibita da malonilCoA
  - ed un'altra acilcarnitina transferasi solubile non inibita da malonilCoA.
- Anche altre membrane (reticolo endoplasmatico, sarcoplasmatico, membrana nucleare e membrana plasmatica) contengono carnitina aciltransferasi.

# Trasporto nei mitocondri

- Il trasporto di Acil-Coa attraverso la membrana interna mitocondriale viene quindi mediato dalla carnitina attraverso tre sistemi enzimatici:
  - A. Carnitina aciltransferasi I, nel lato citoplasmatico,
    - CAT, CPT-IA nel fegato, CPT-IB nel muscolo e altre cellule, CPT-IC nel cervello.
  - B. Carnitina acilcarnitina traslocasi (CACT), nella membrana e
  - C. Carnitina aciltransferasi II, nel lato della matrice mitocondriale.
    - CPT-II

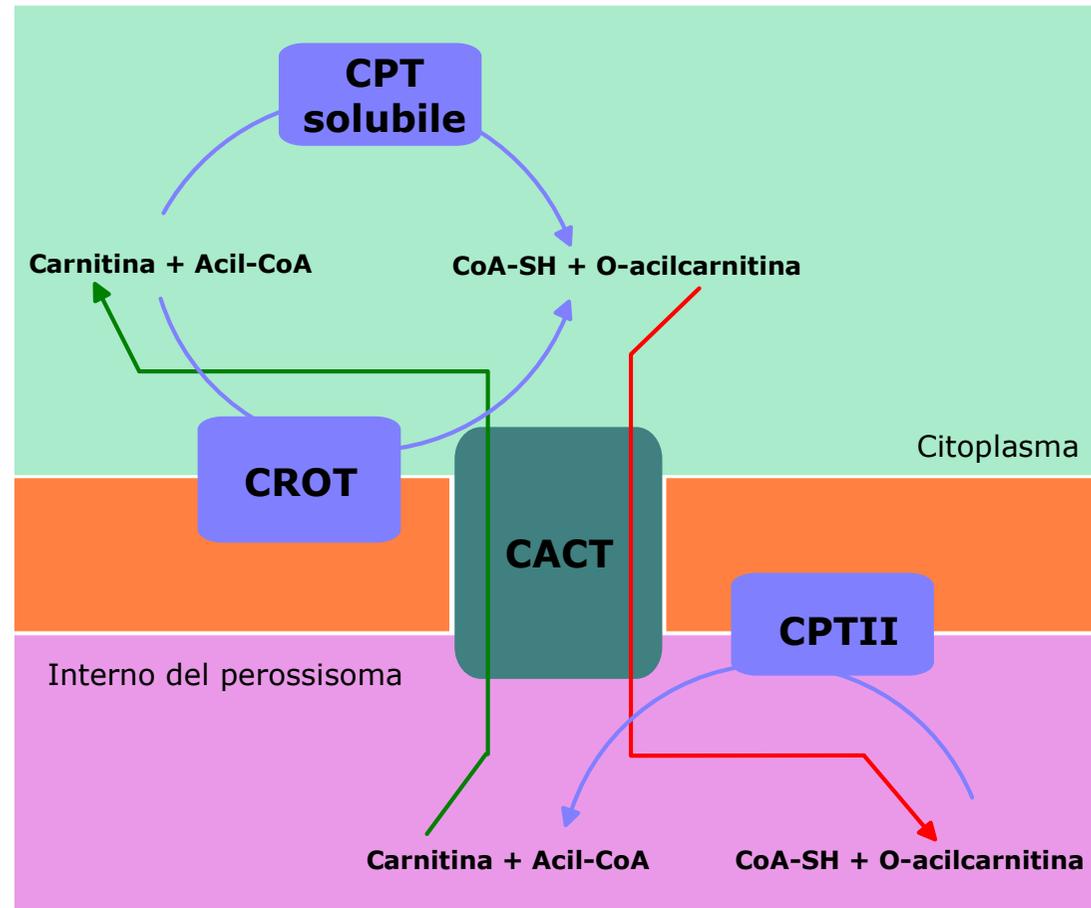


# Trasporto nei mitocondri

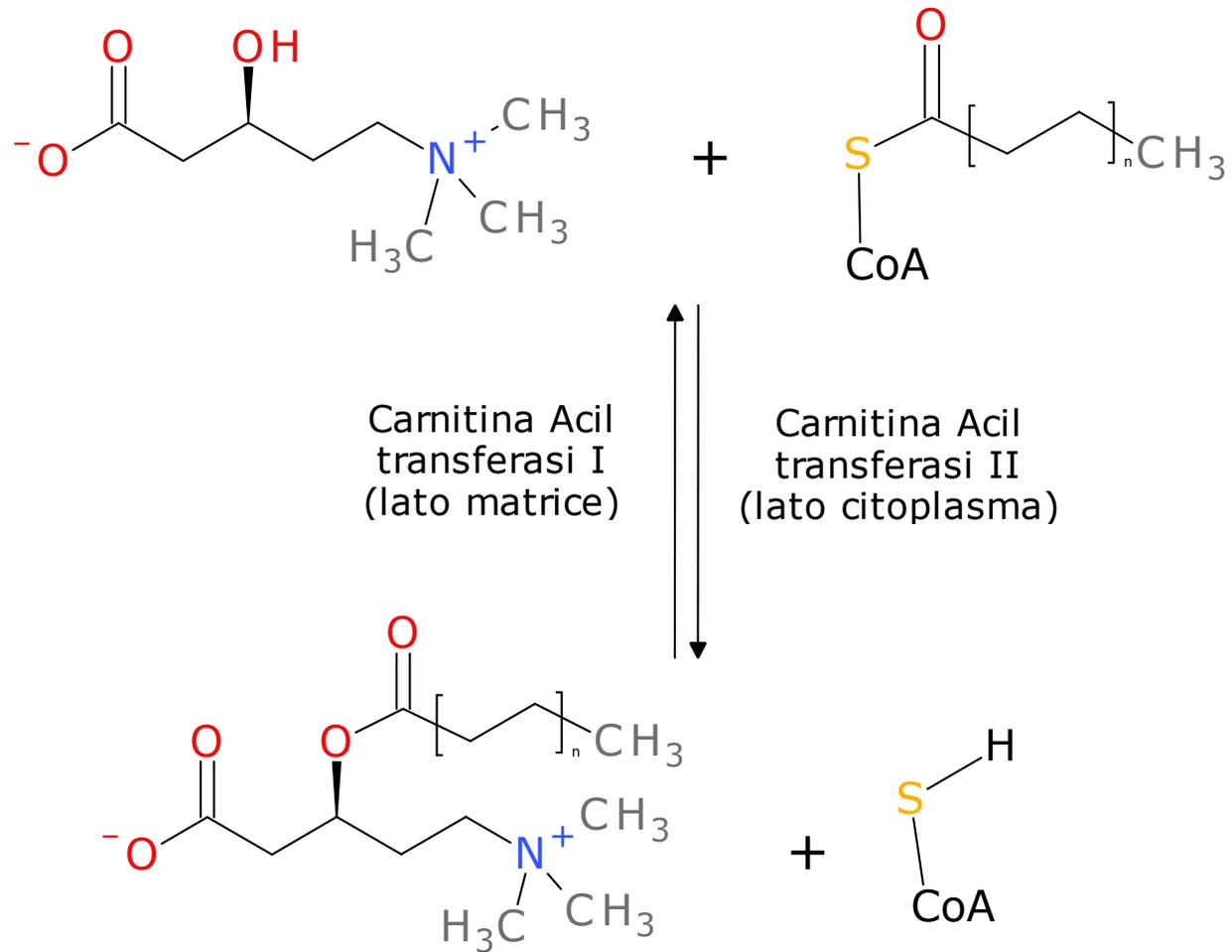


# Trasporto nei perossisomi

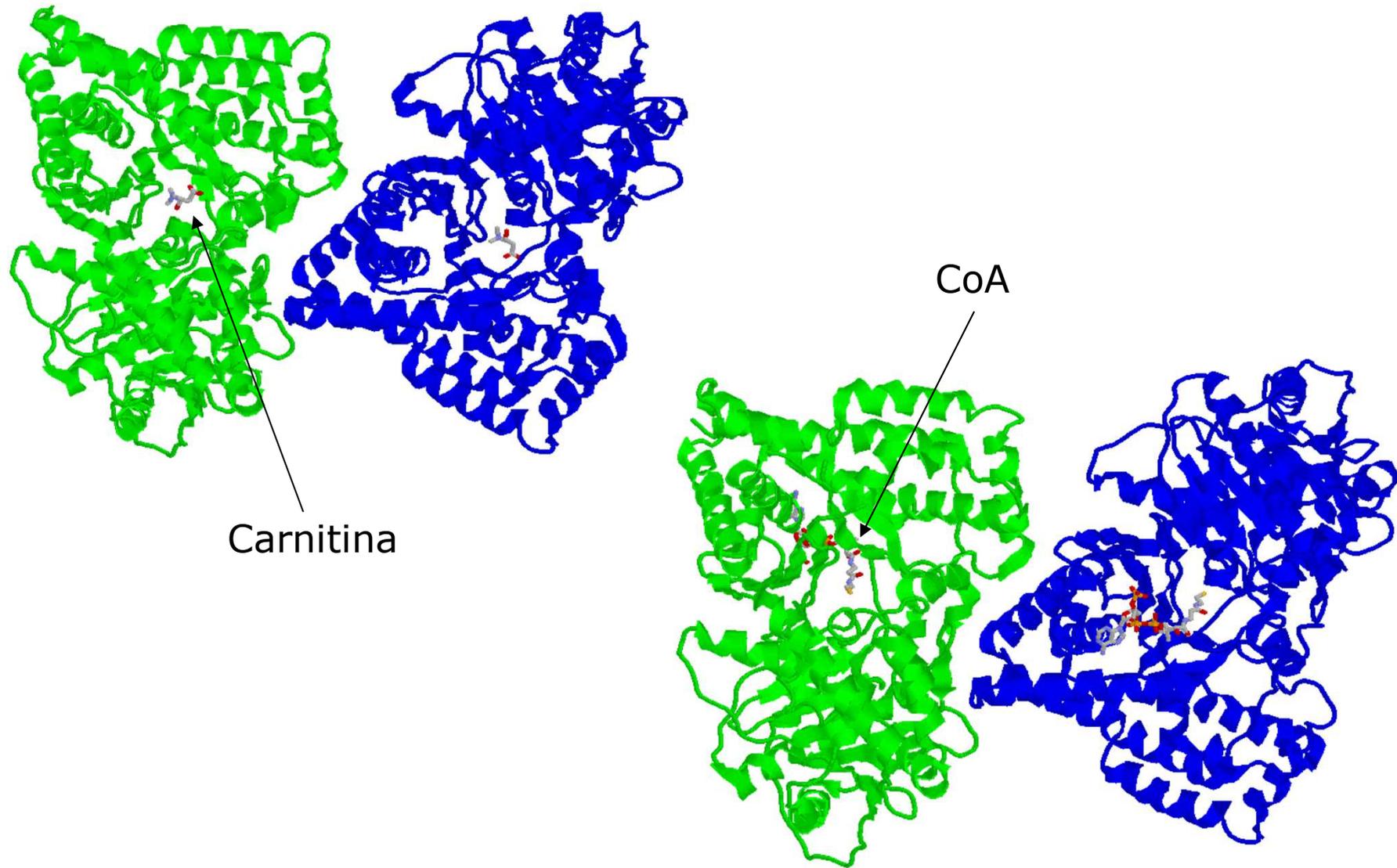
- Nei perossisomi il trasporto di Acil-Coa attraverso la membrana viene mediato dalla carnitina attraverso:
  - A. Carnitina aciltransferasi I, nel lato citoplasmatico,
    - CROT e solubile.
  - B. Carnitina acilcarnitina traslocasi, nella membrana e
  - C. Carnitina aciltransferasi II, all'interno.
    - CPT-II



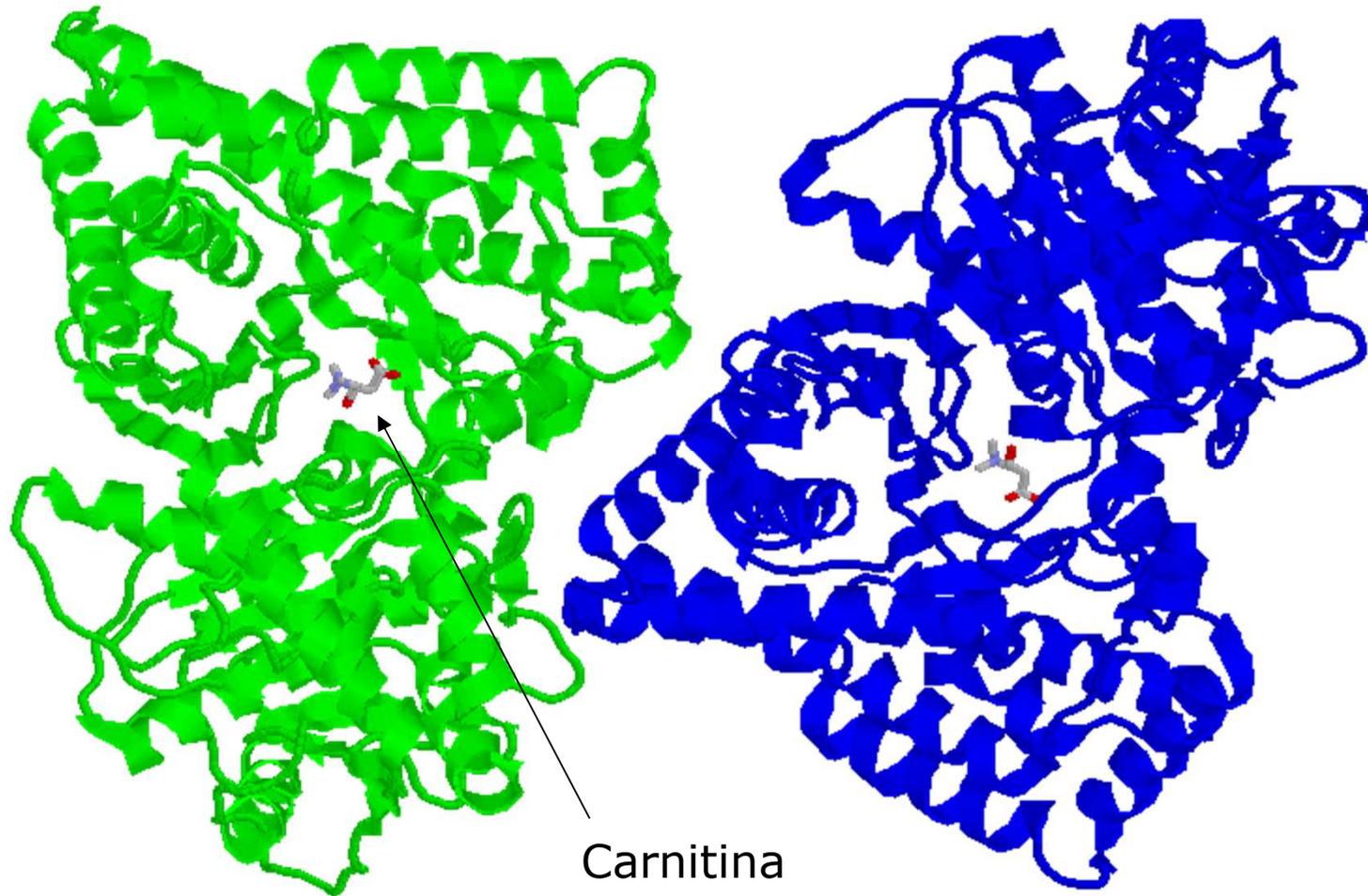
# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



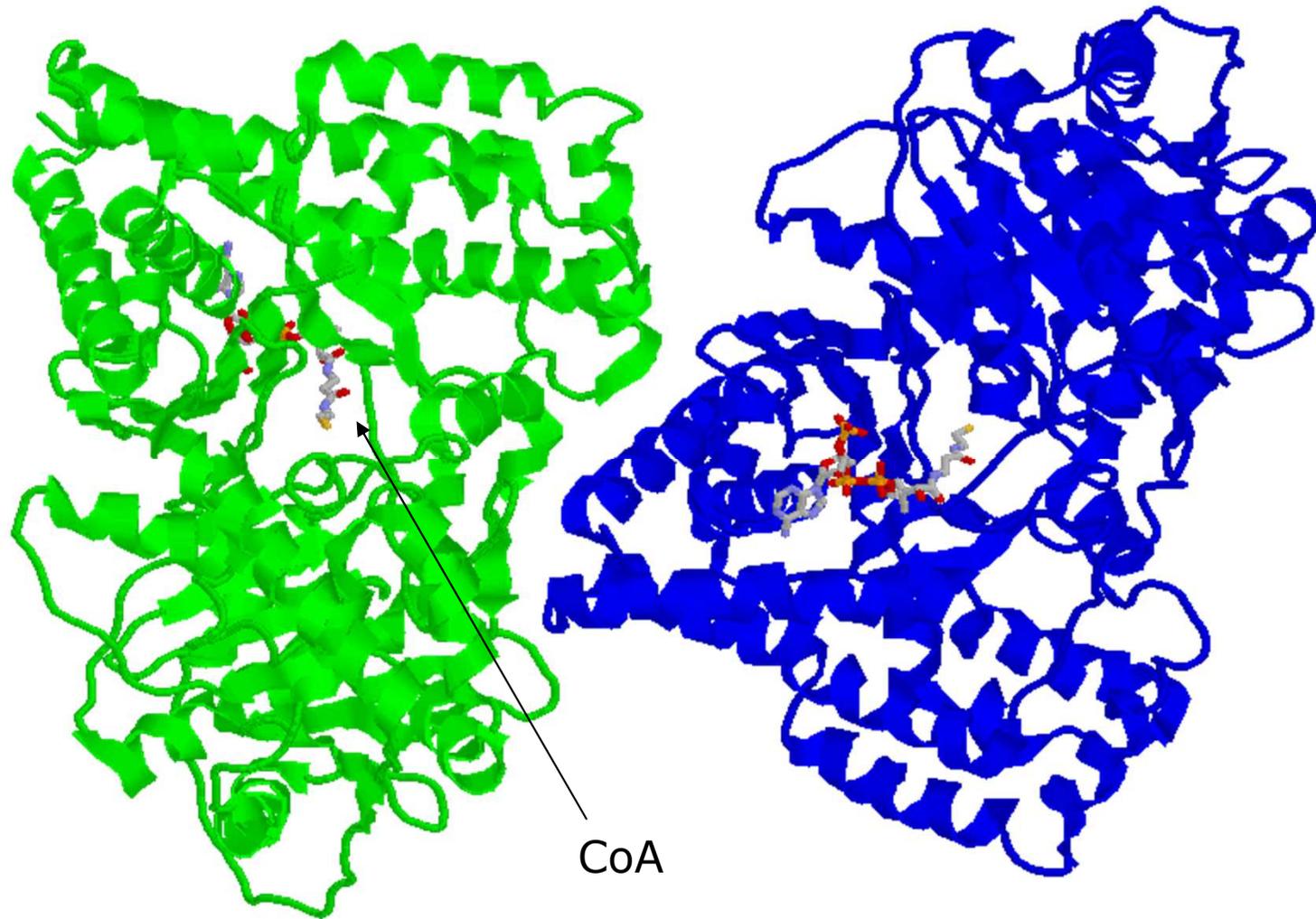
# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



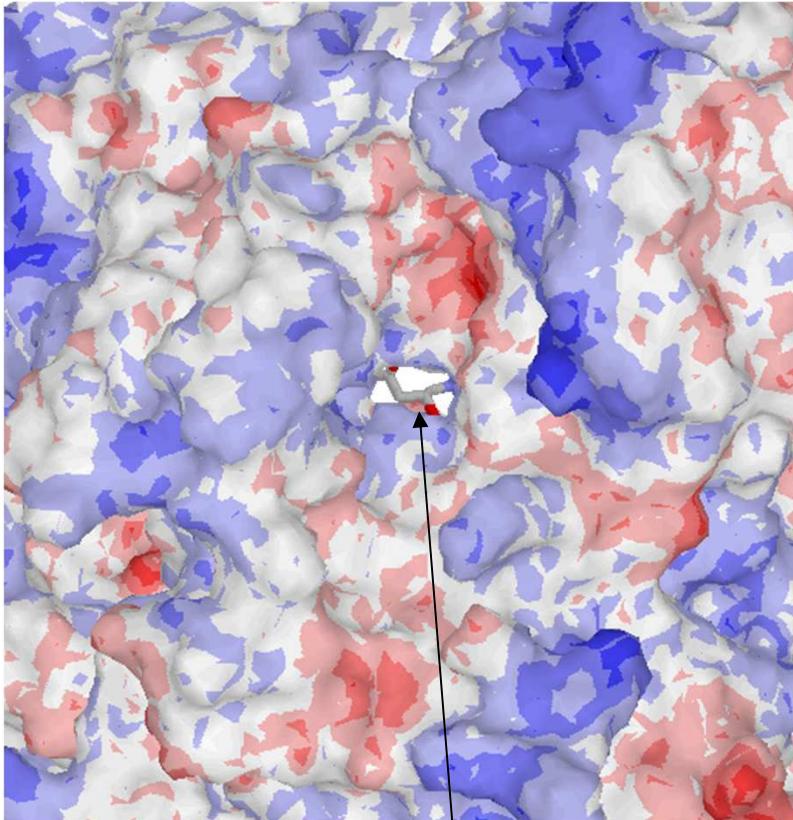
# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



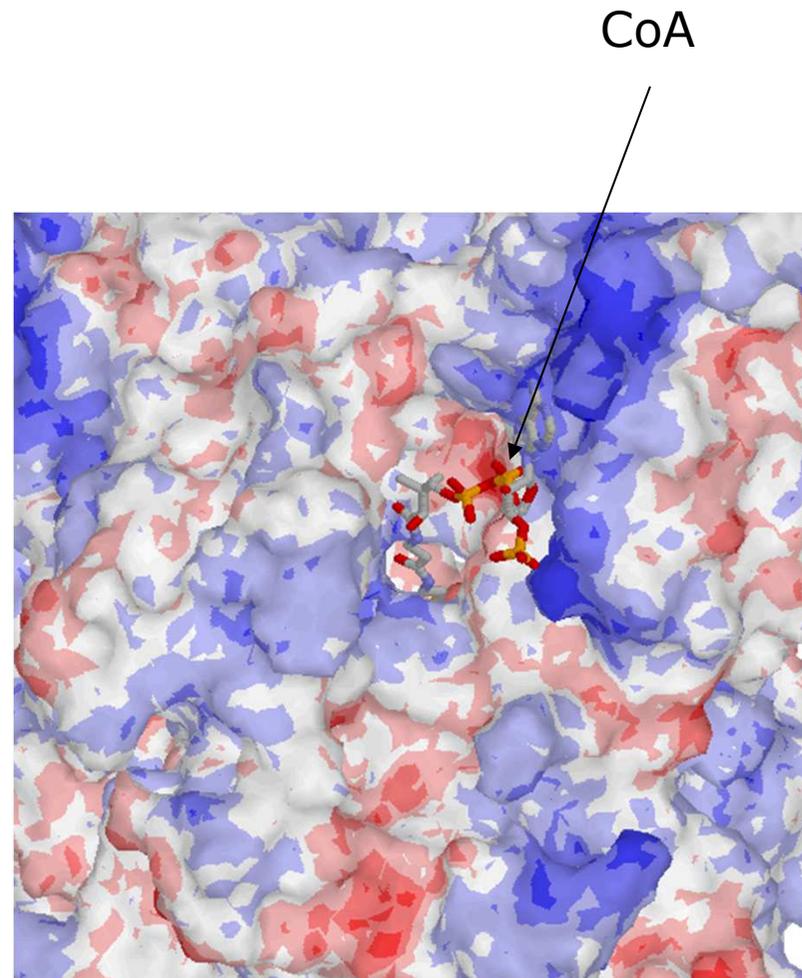
# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

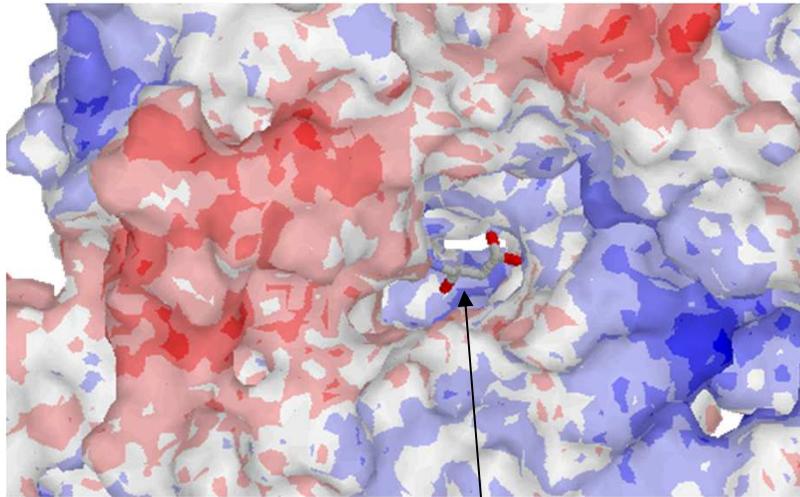


Carnitina

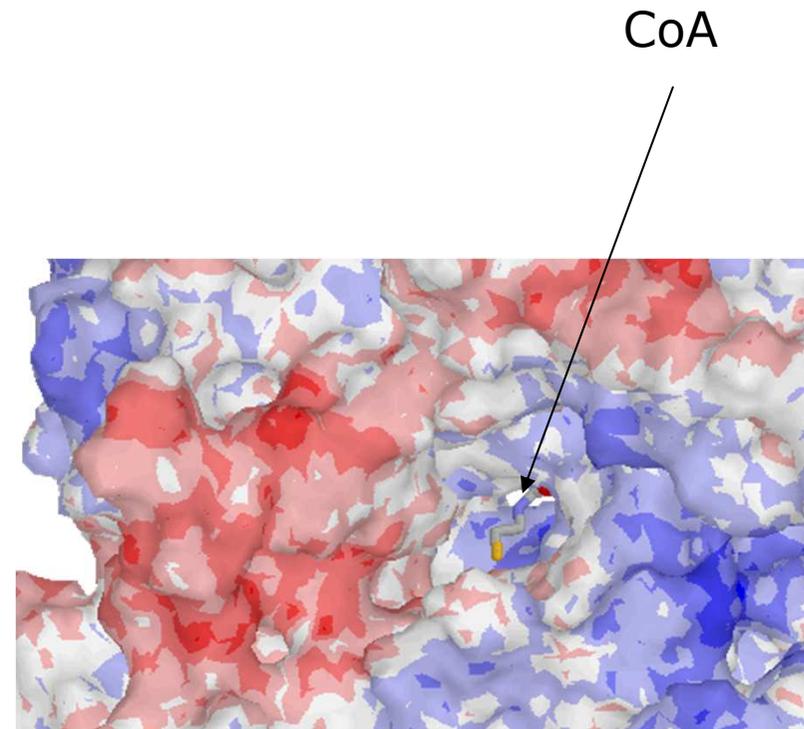


CoA

# Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



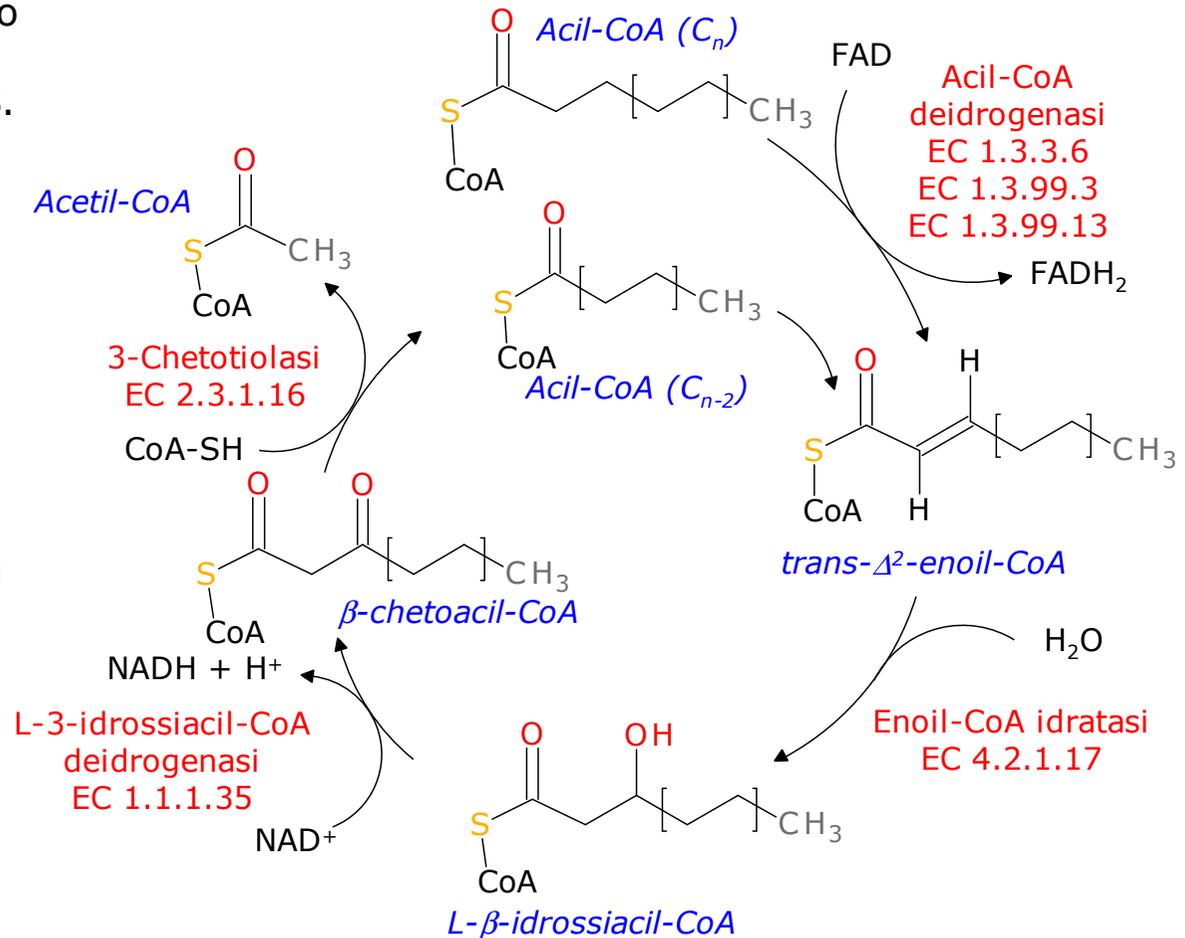
Carnitina



CoA

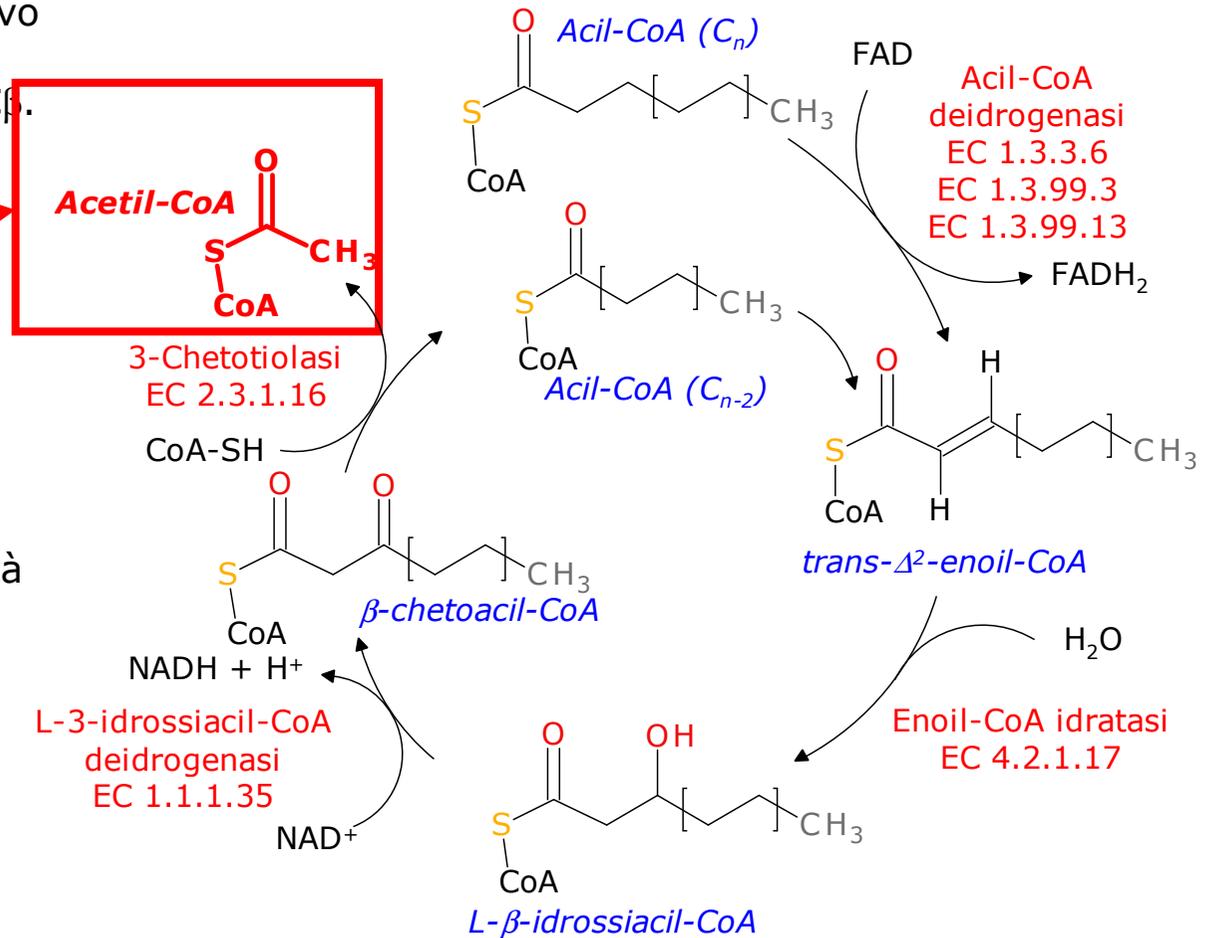
# β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra C $\alpha$  e C $\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.
  - Un FADH<sub>2</sub>
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



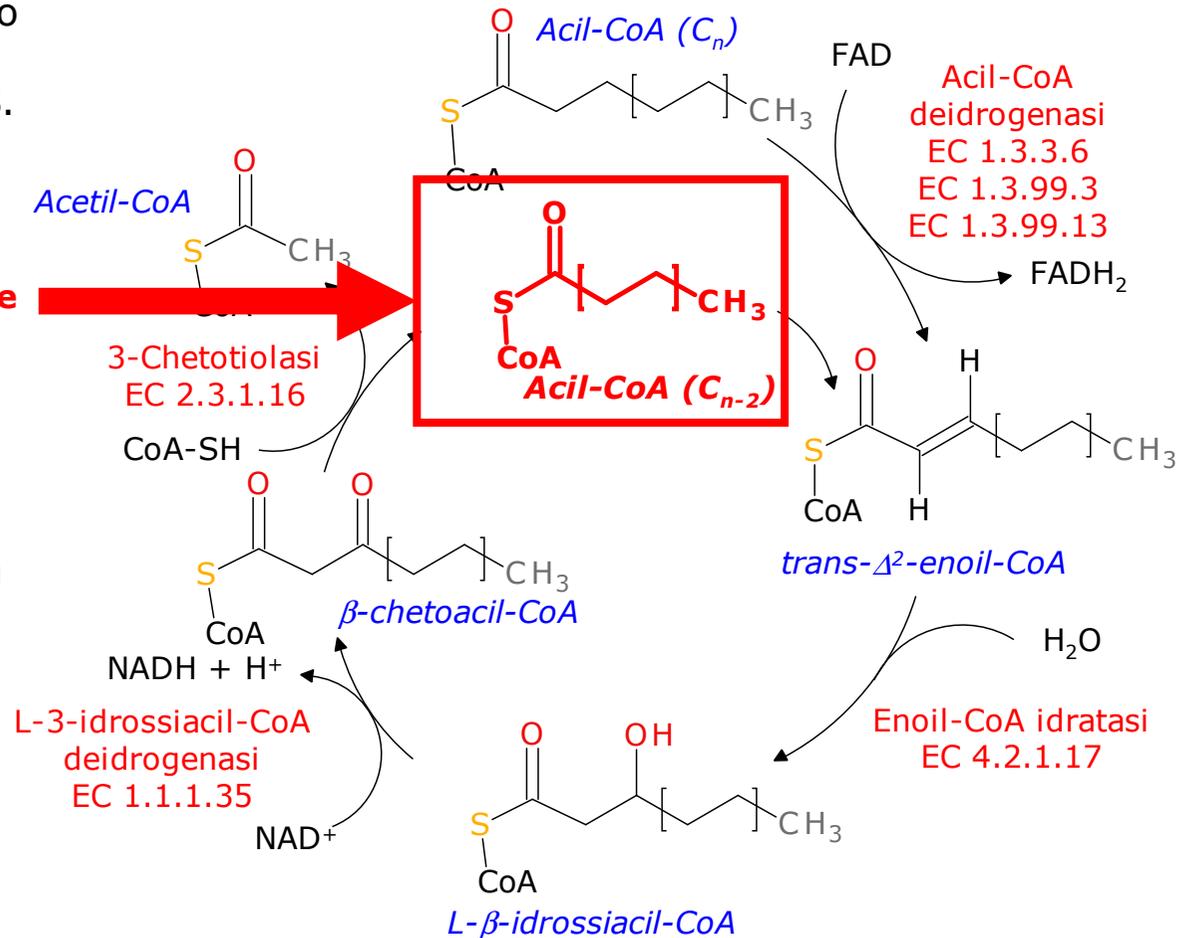
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - **Un Acetil-CoA**
  - Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.
  - Un  $FADH_2$
  - Un  $NADH$
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



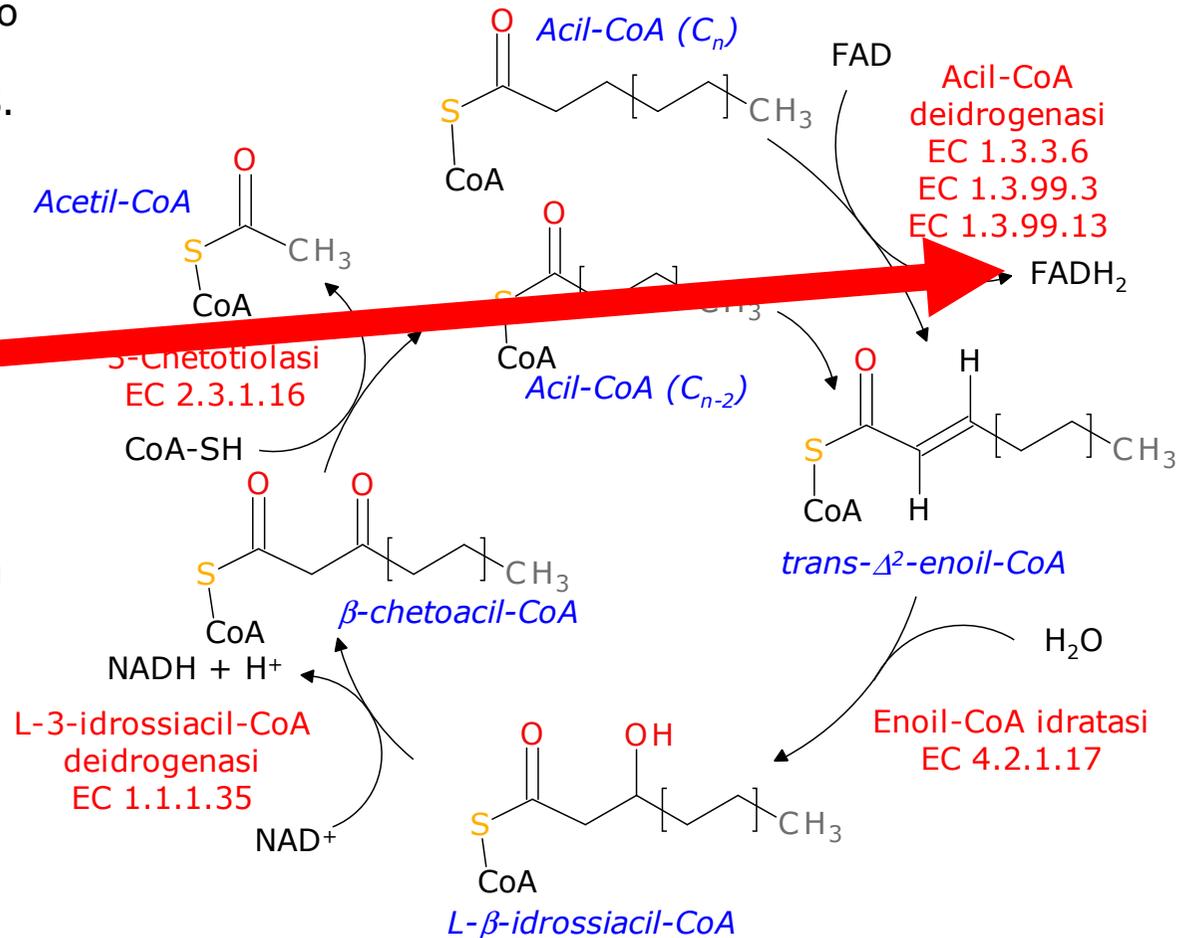
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - **Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.**
  - Un  $FADH_2$
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



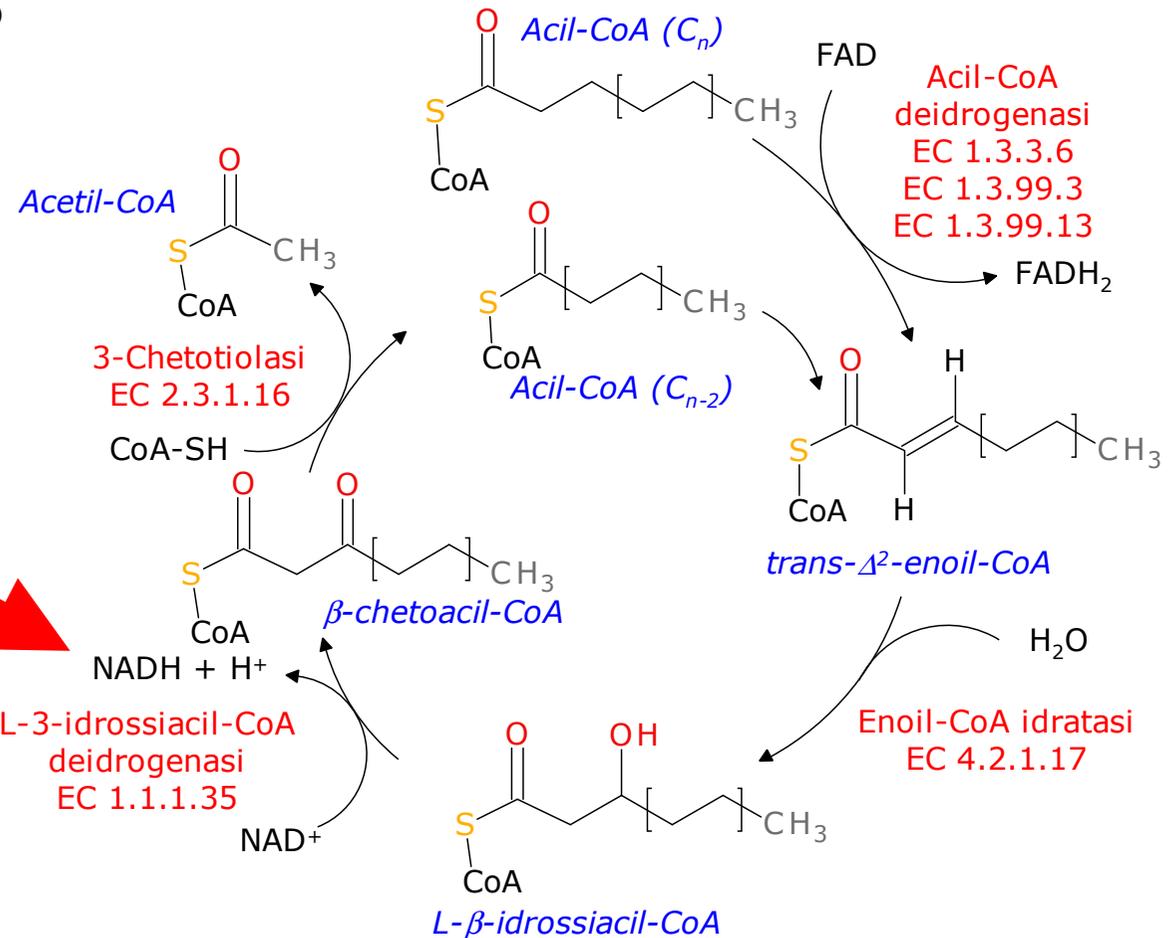
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.
  - **Un  $FADH_2$**
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



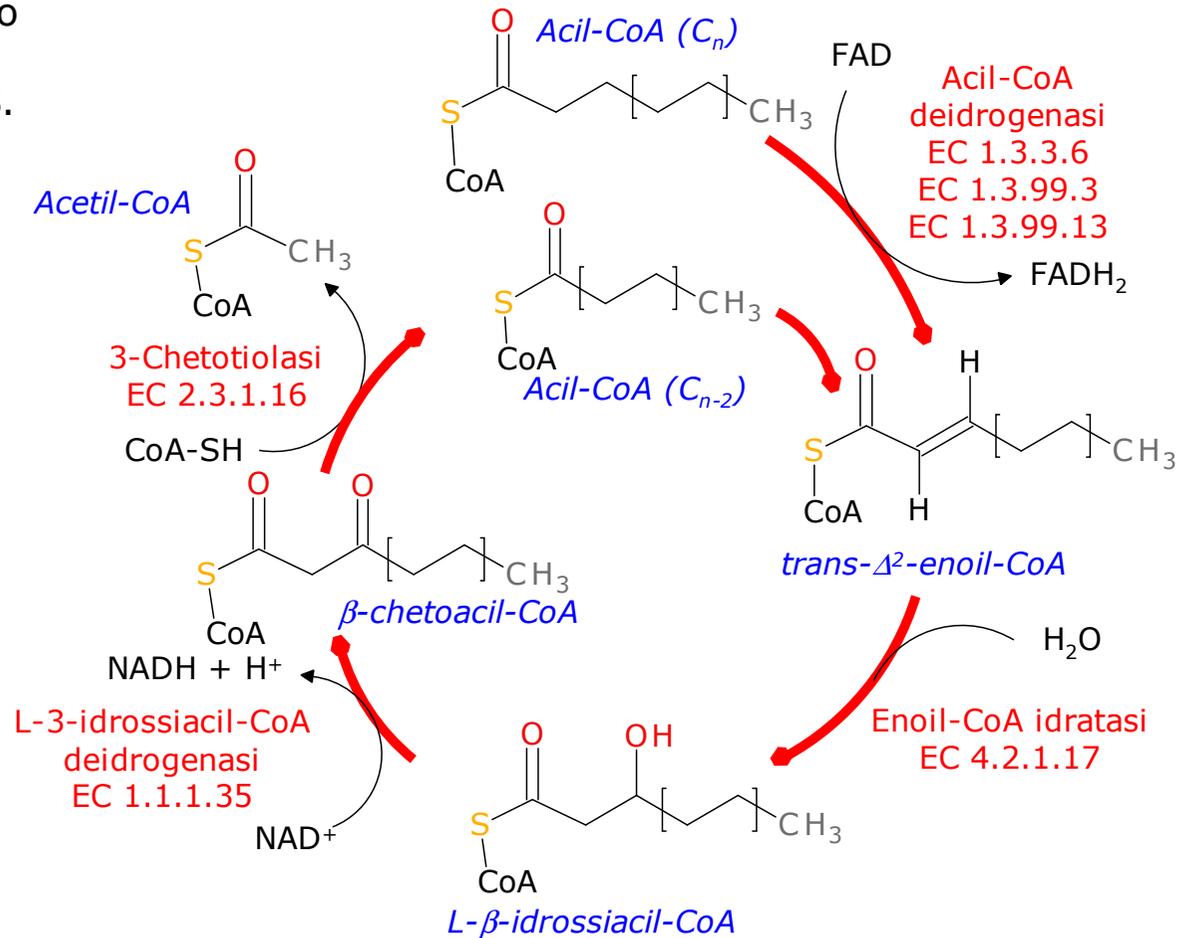
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.
  - Un  $FADH_2$
  - **Un NADH**
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.
  - Un  $FADH_2$
  - Un NADH
- **La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.**



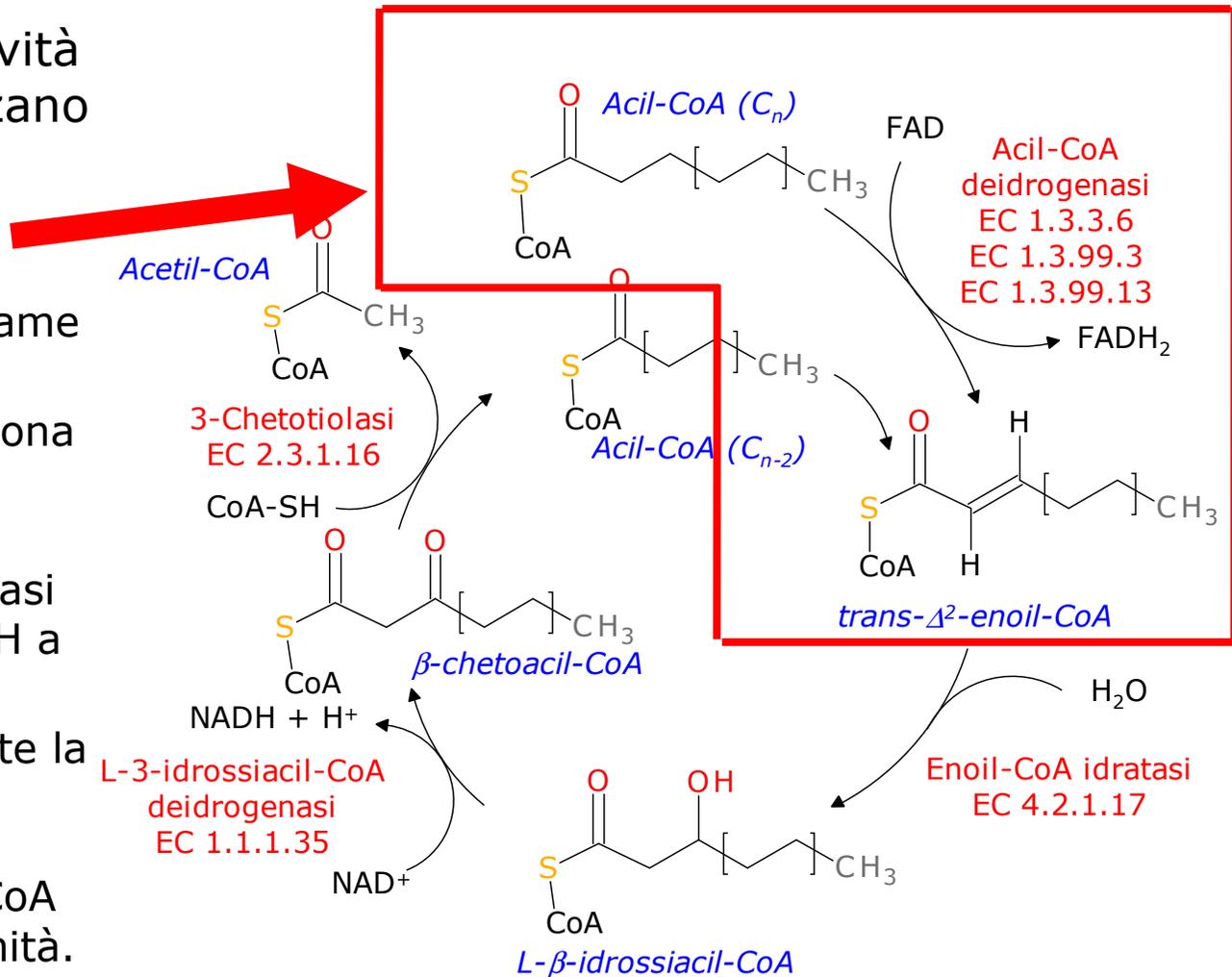
# Destino dei prodotti

- I prodotti della  $\beta$ -ossidazione:
  - Acetil-CoA e corpi chetonici: entrano nel ciclo di Krebs per produrre equivalenti riducenti (NADH e  $\text{FADH}_2$ ) che alimentano la fosforilazione ossidativa per la produzione di ATP.
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose: rientra nel ciclo successivo di  $\beta$ -ossidazione.
  - $\text{FADH}_2$  e NADH che alimentano la fosforilazione ossidativa per la produzione di ATP.

# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

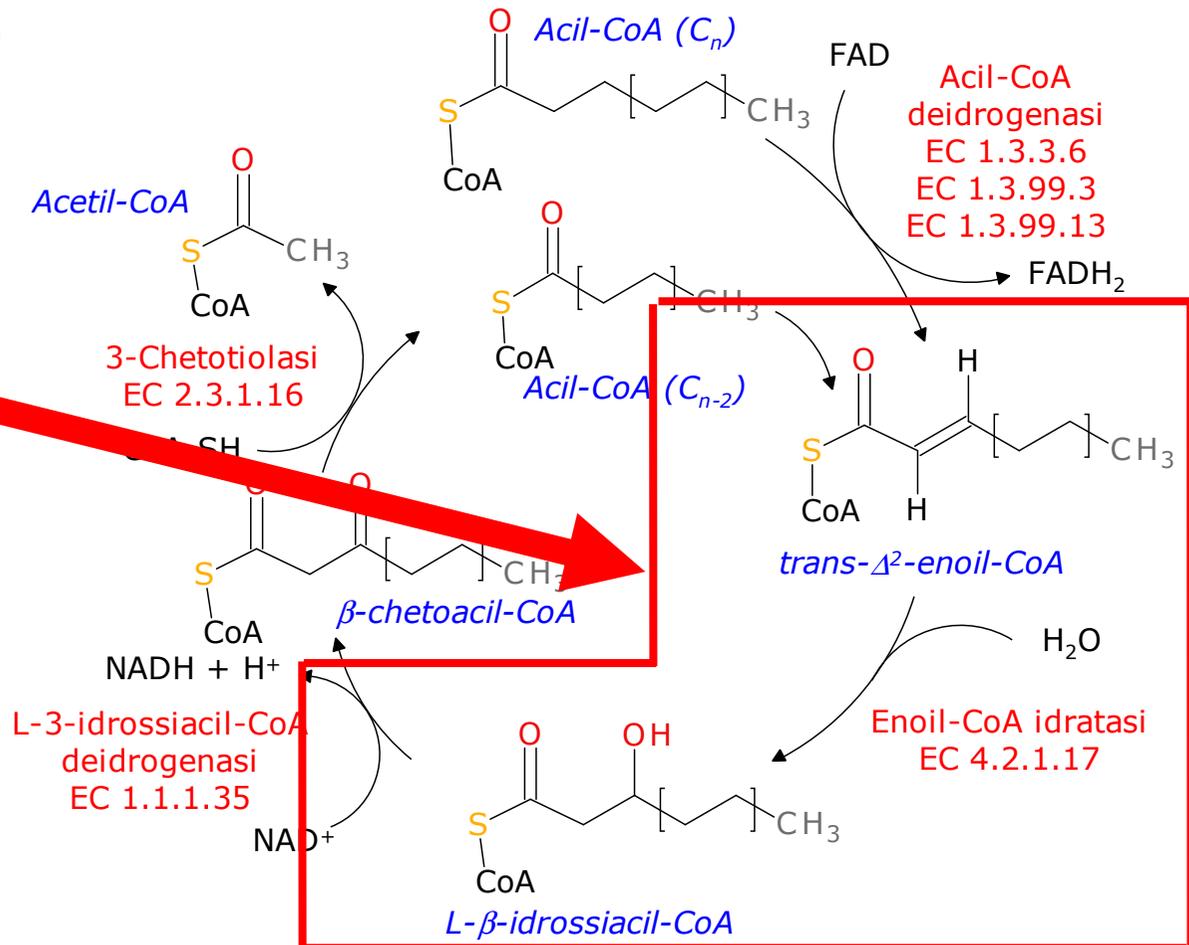
- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

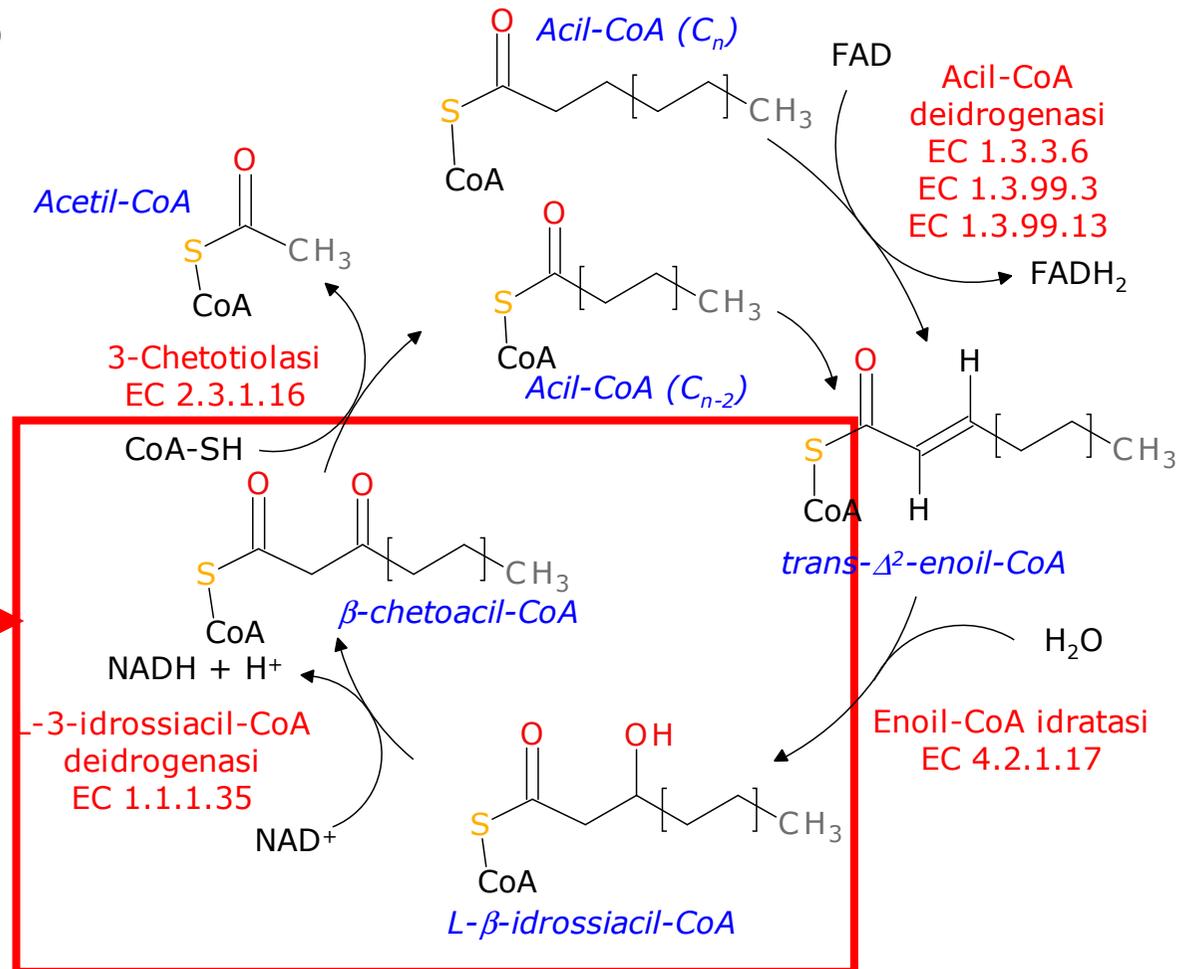
- Una deidrogenasi converte il legame  $\alpha\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $\alpha\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

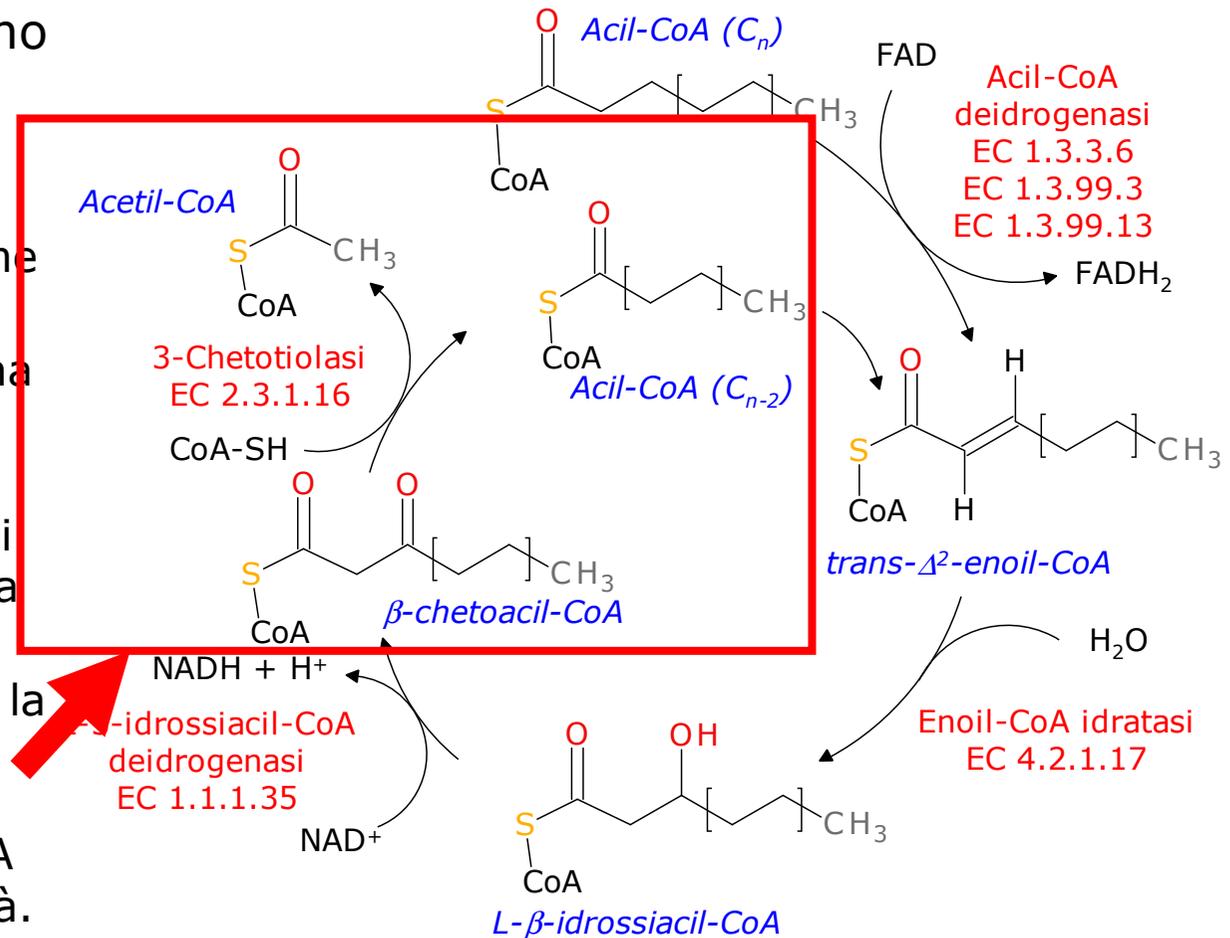
- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

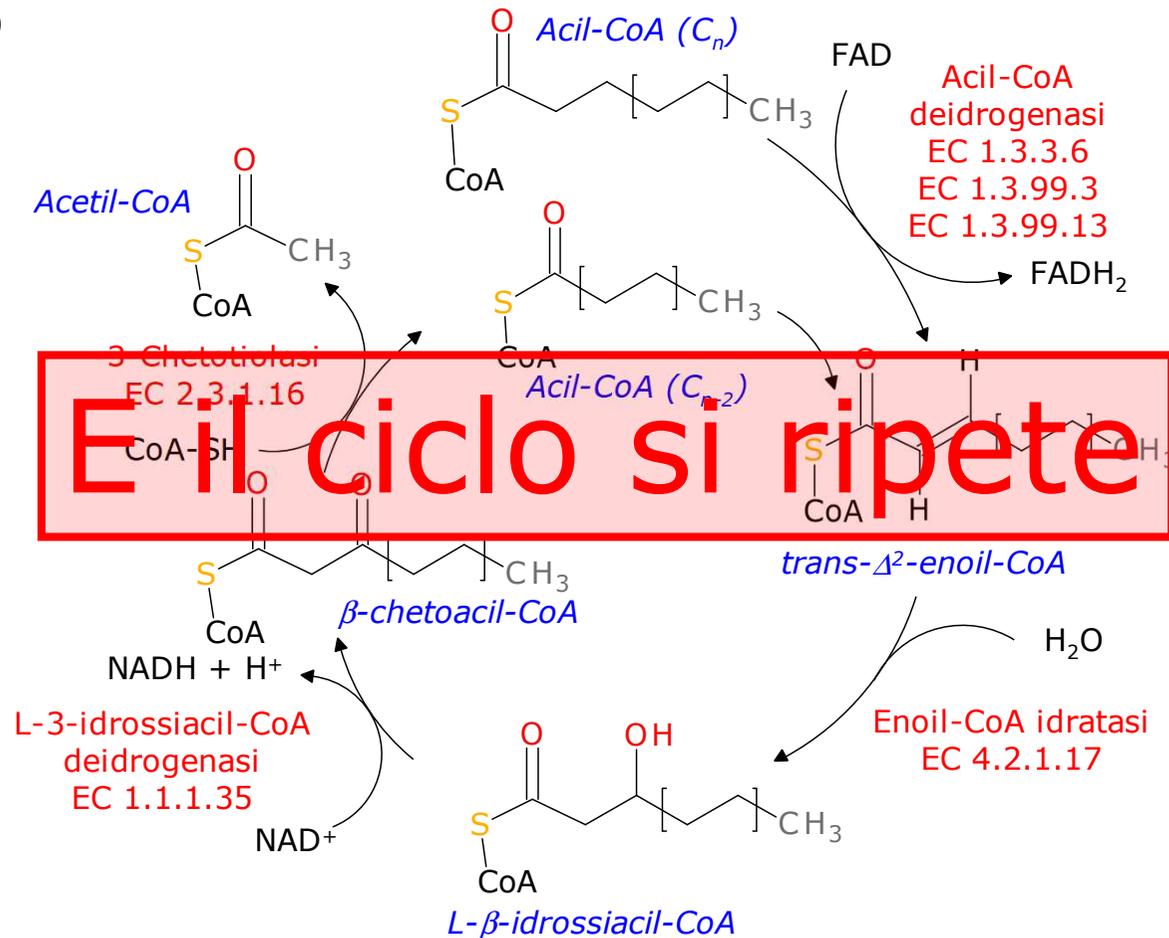
- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

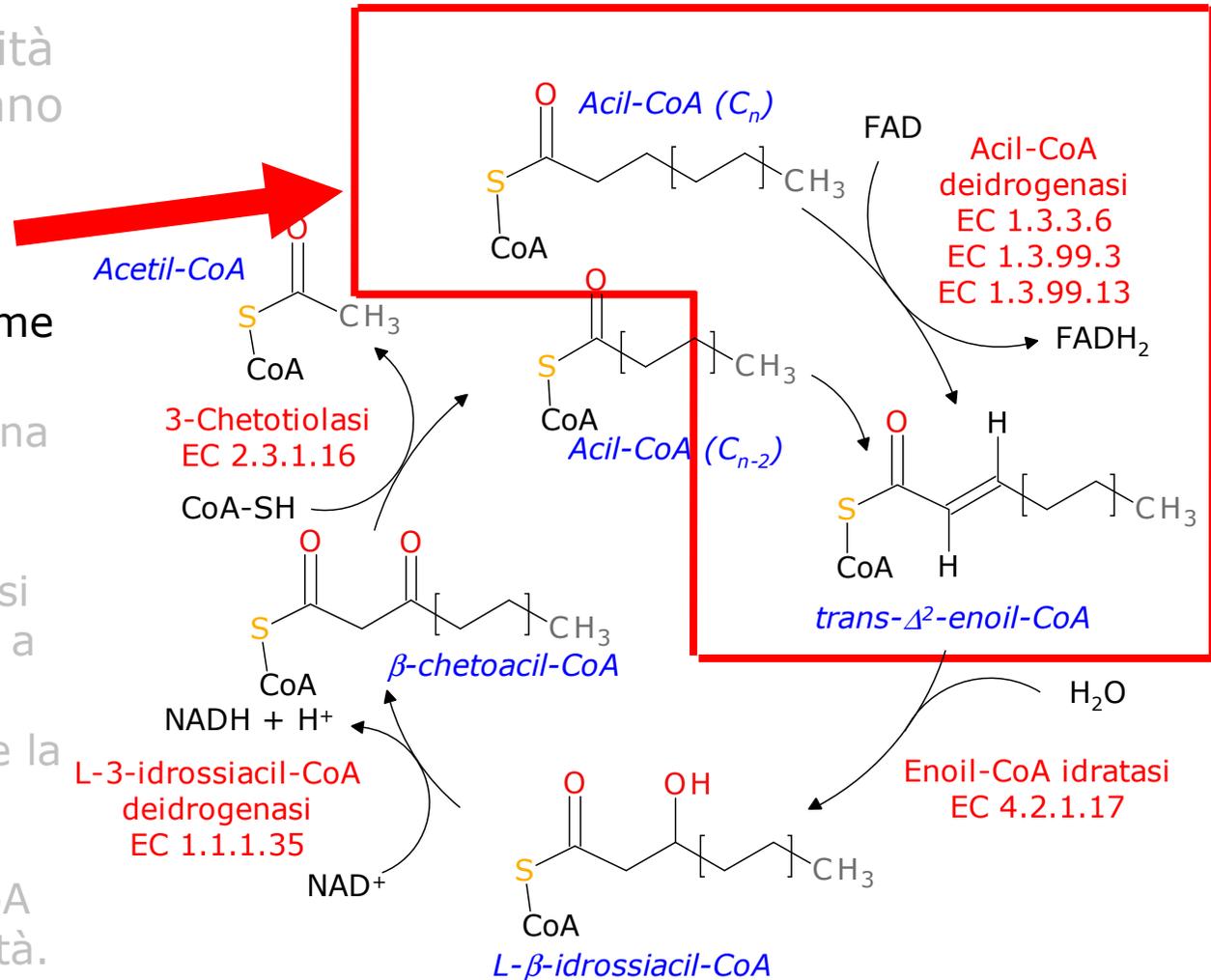
- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

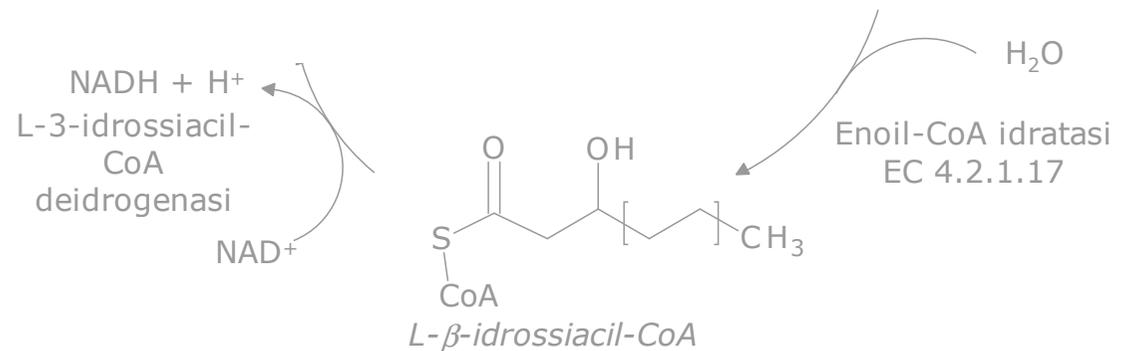
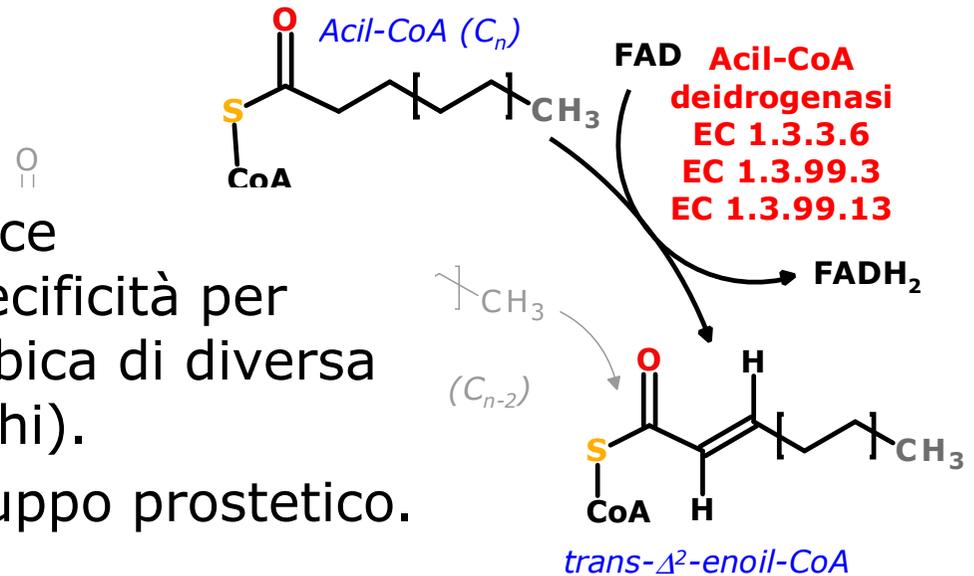
- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



# Acil-CoA deidrogenasi

EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

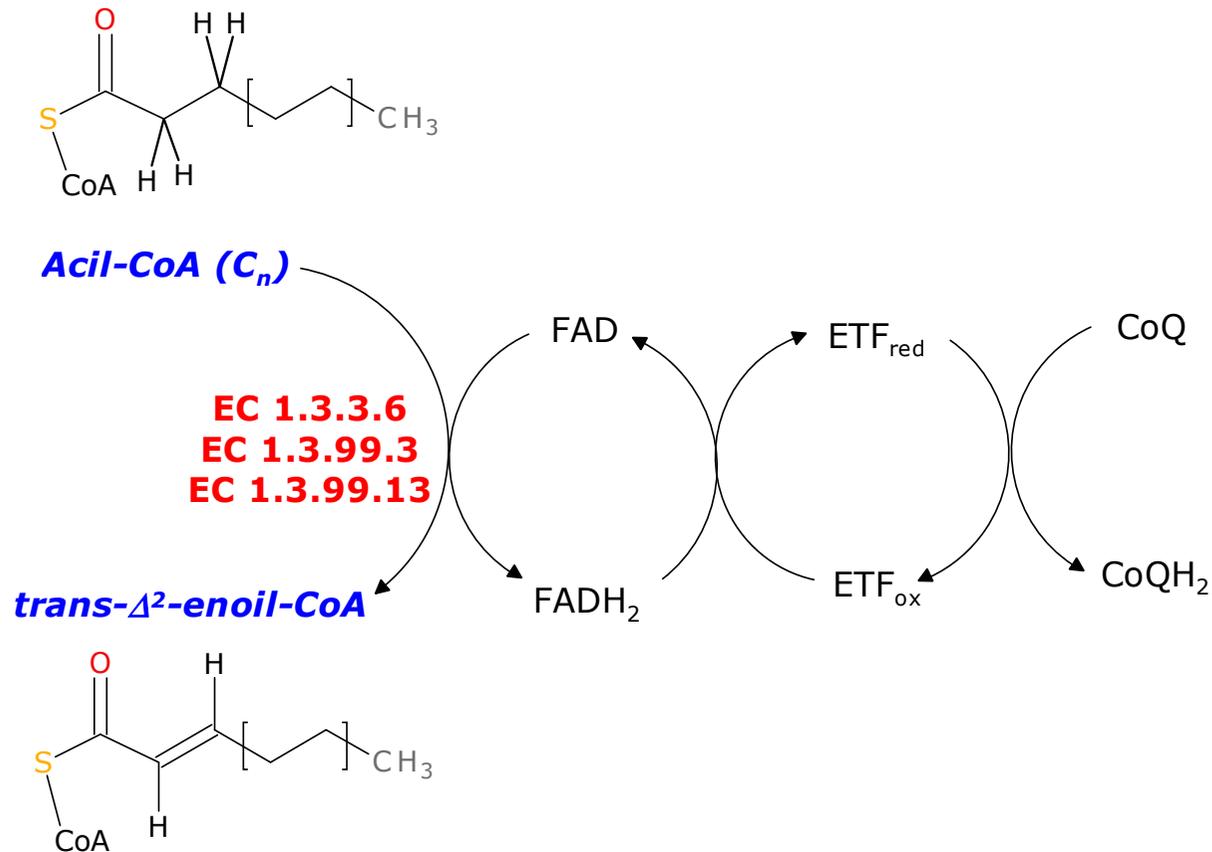
- Tre enzimi solubili nella matrice mitocondriale con diversa specificità per acidi grassi con catena idrofobica di diversa lunghezza (corti, medi e lunghi).
- Contengono un FAD come gruppo prostetico.



# Acil-CoA deidrogenasi

EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

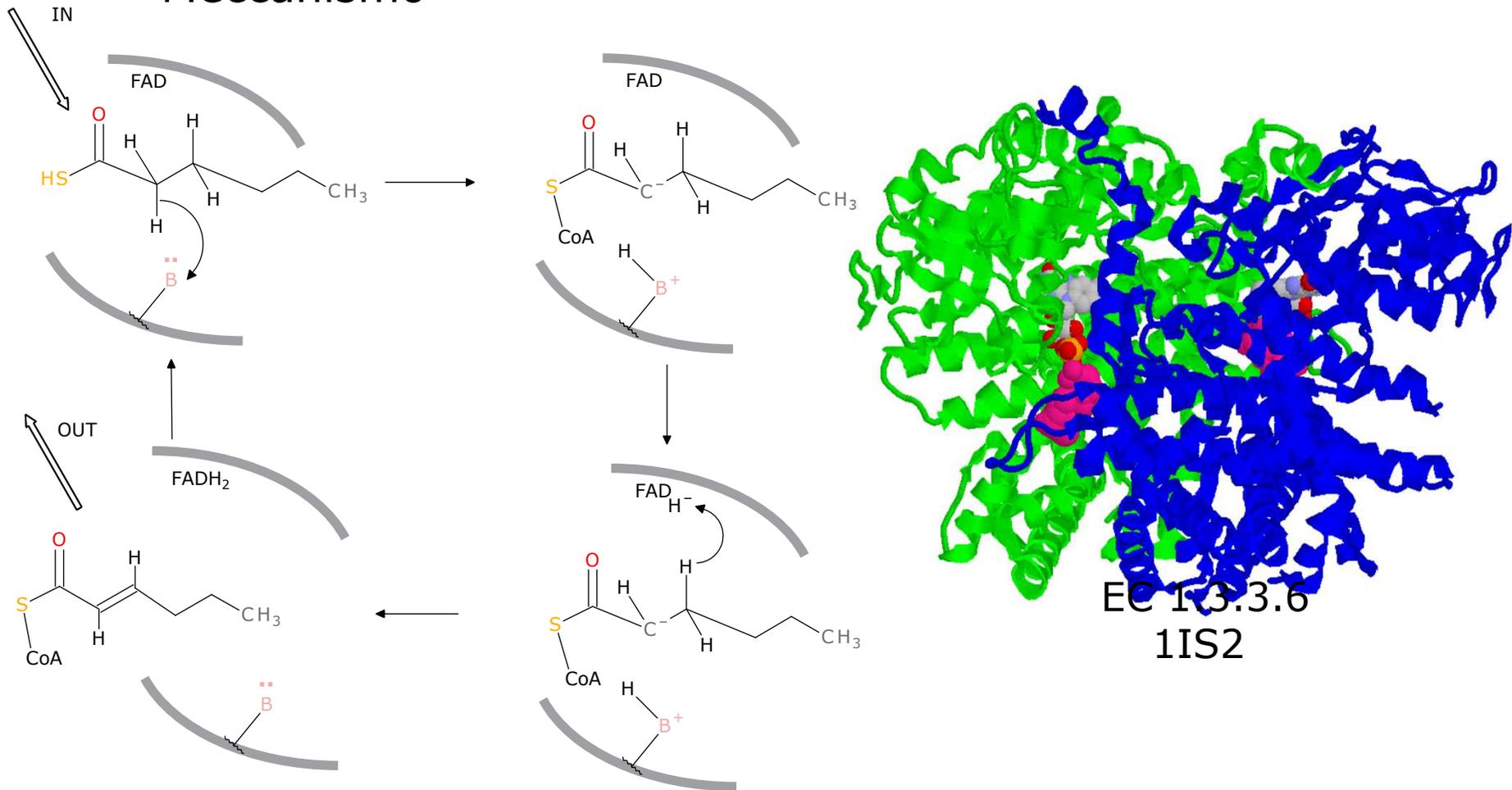
- Il FAD viene ridotto a  $\text{FADH}_2$ , gli elettroni vengono poi convogliati alla catena respiratoria attraverso una flavoproteina trasportatrice di elettroni (ETF) e al CoQ per formare  $\text{CoQH}_2$ .



# Acil-CoA deidrogenasi

EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

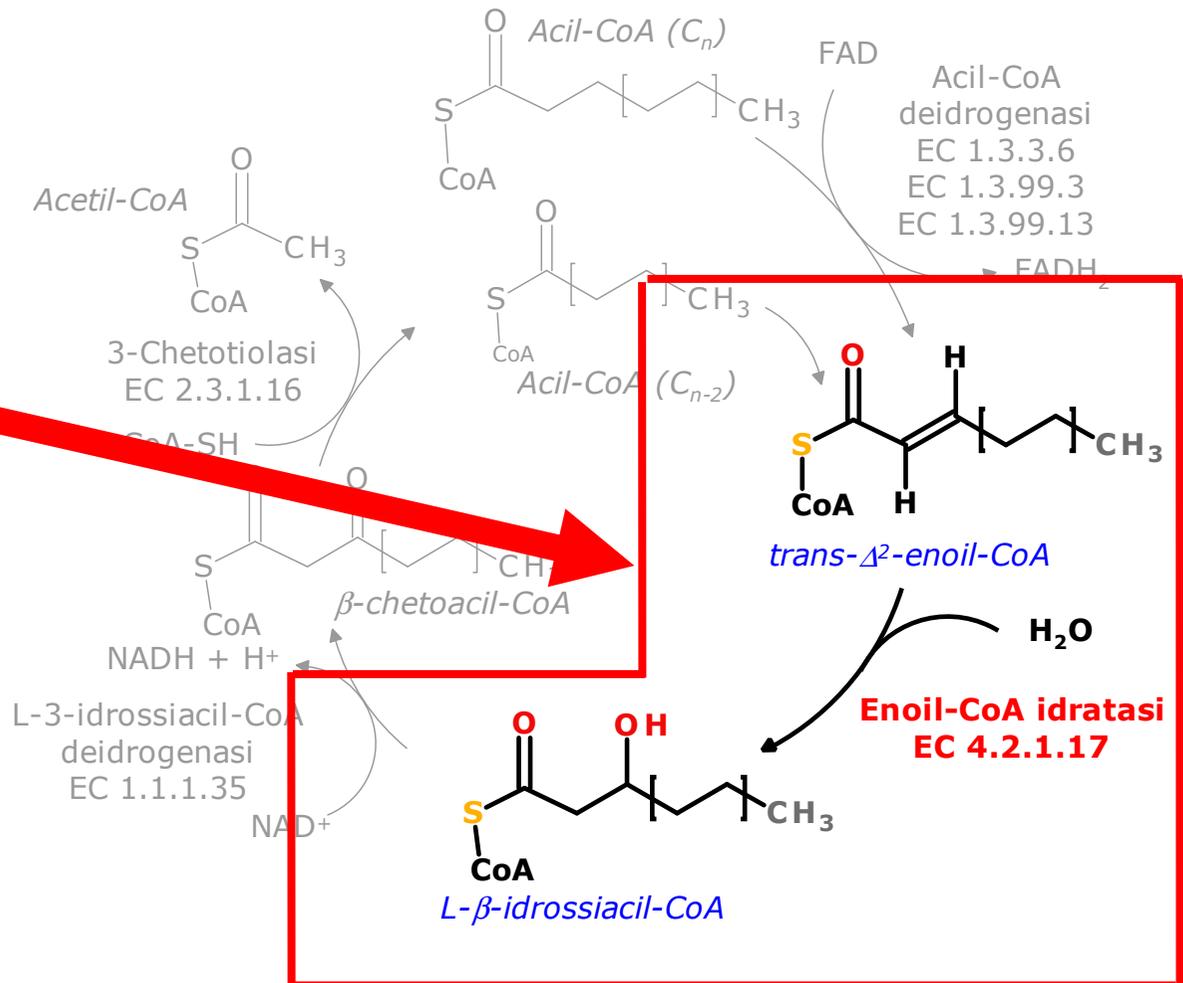
## ● Meccanismo



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

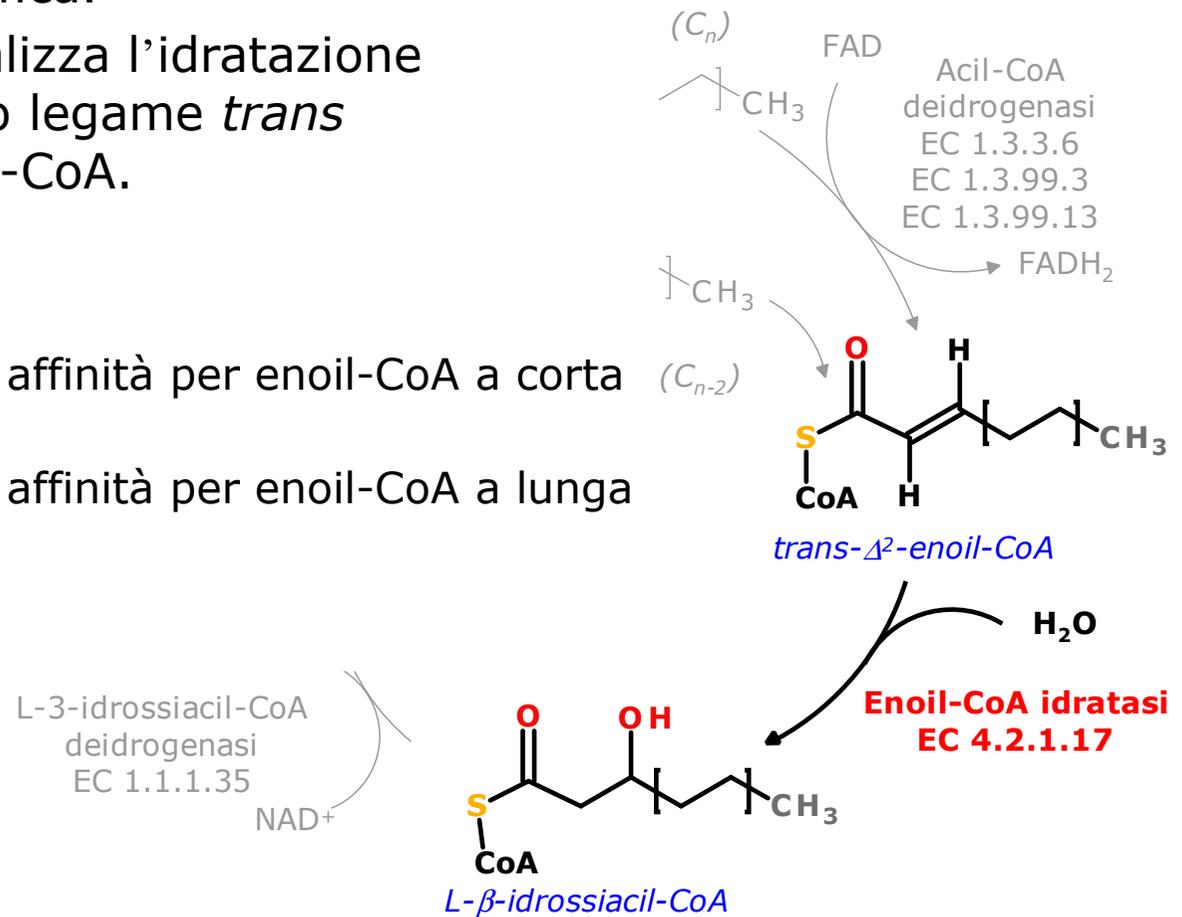
- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.

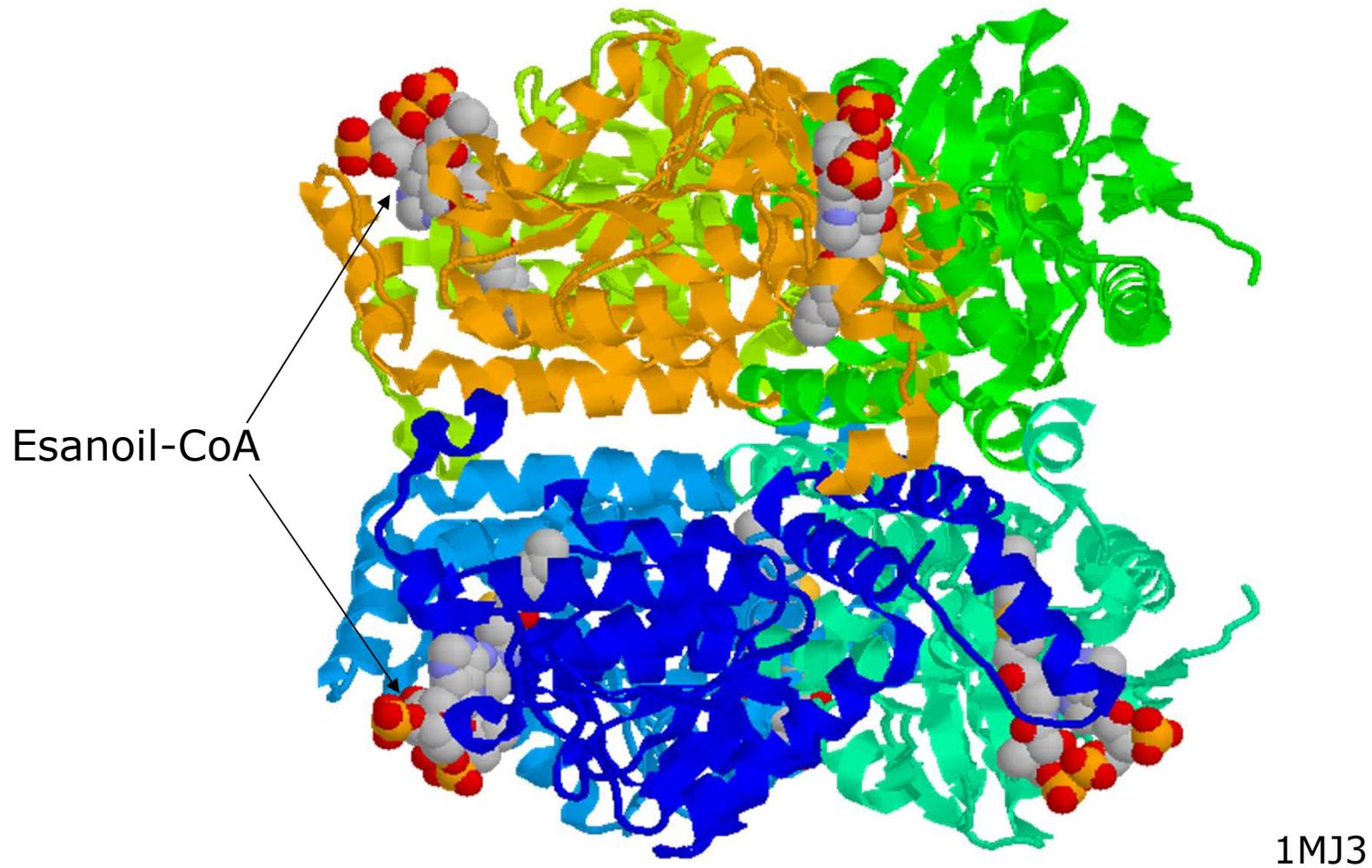


# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

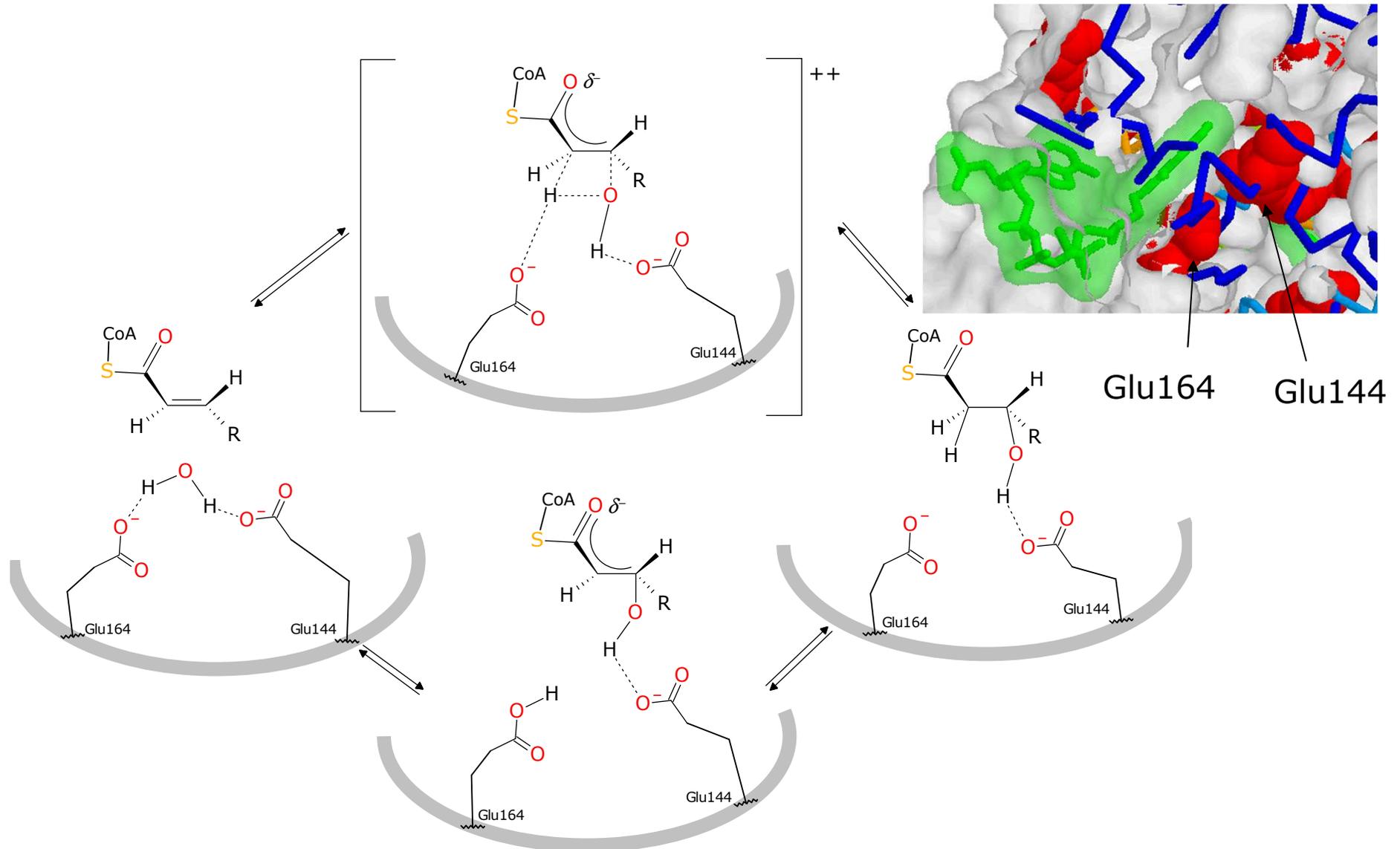
- Idratazione stereo specifica.
- L'enoil-CoA idratasi catalizza l'idratazione stereospecifica al doppio legame *trans* producendo L-idrossiacil-CoA.
- Esamero.
- Due enzimi:
  - EC 4.2.1.17: maggiore affinità per enoil-CoA a corta catena.
  - EC 4.2.1.74: maggiore affinità per enoil-CoA a lunga catena.



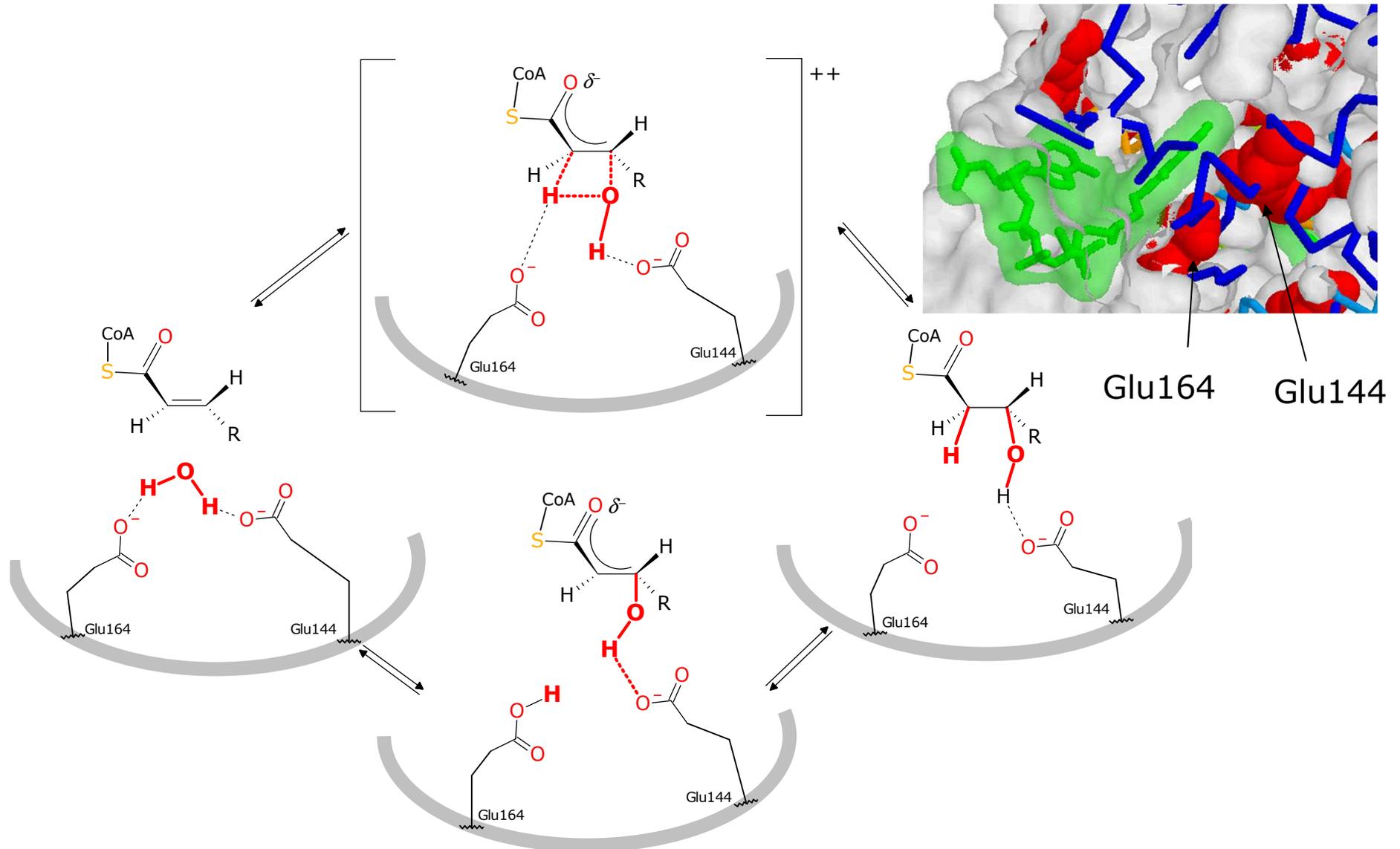
# Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17



# Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17

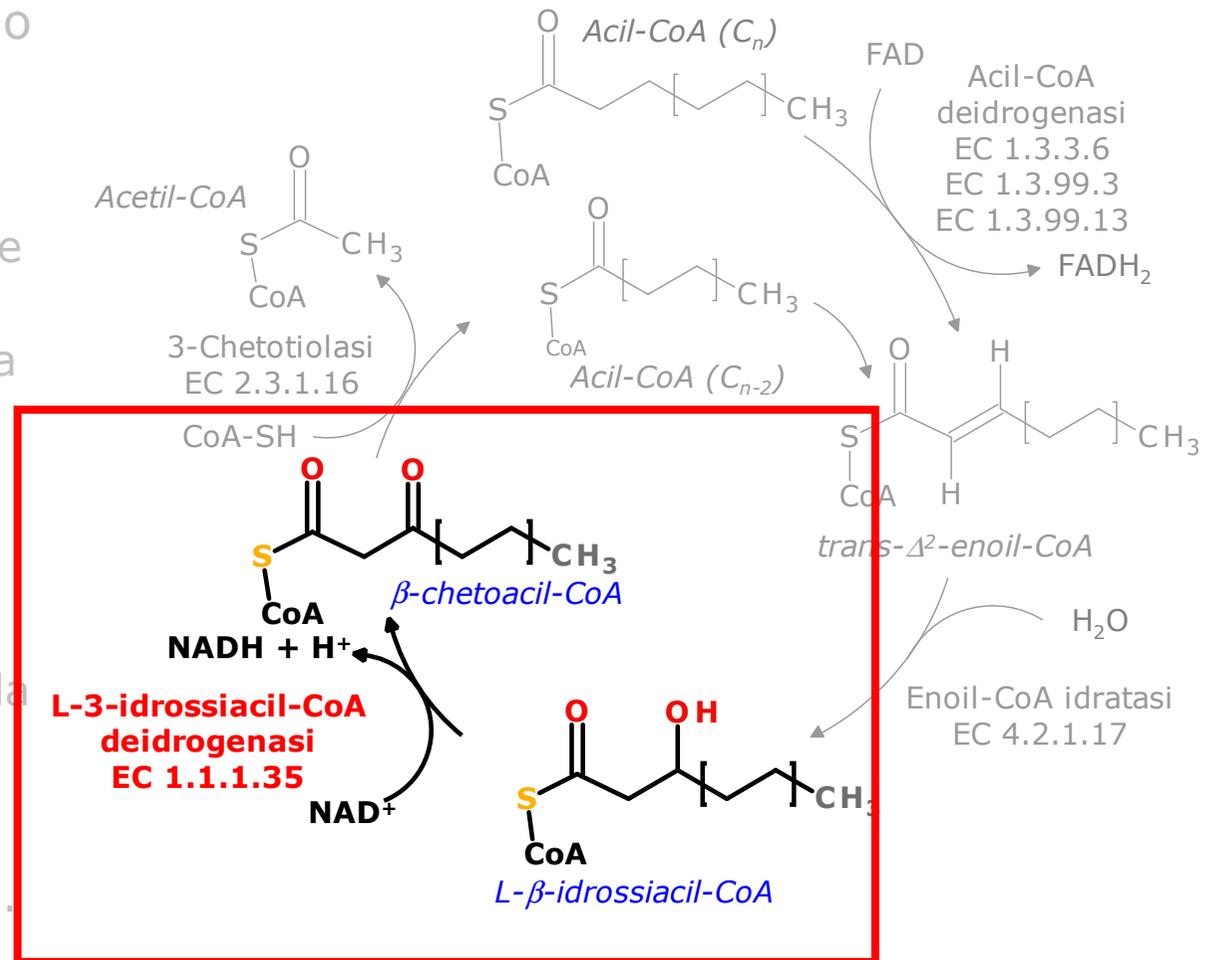


# Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17



# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

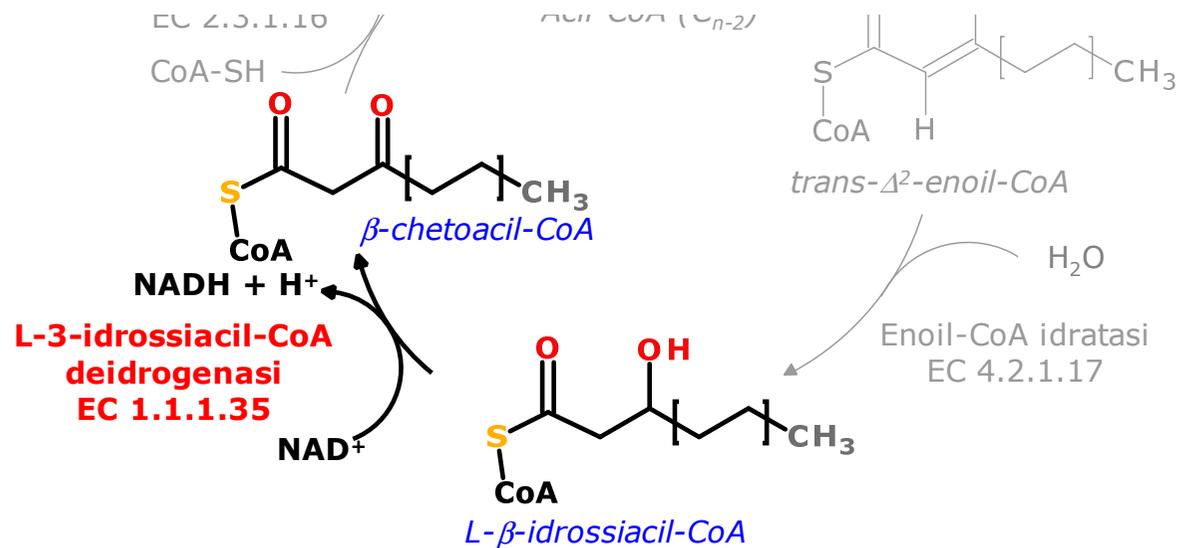
- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:
  - Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
  - Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
  - Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
  - Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



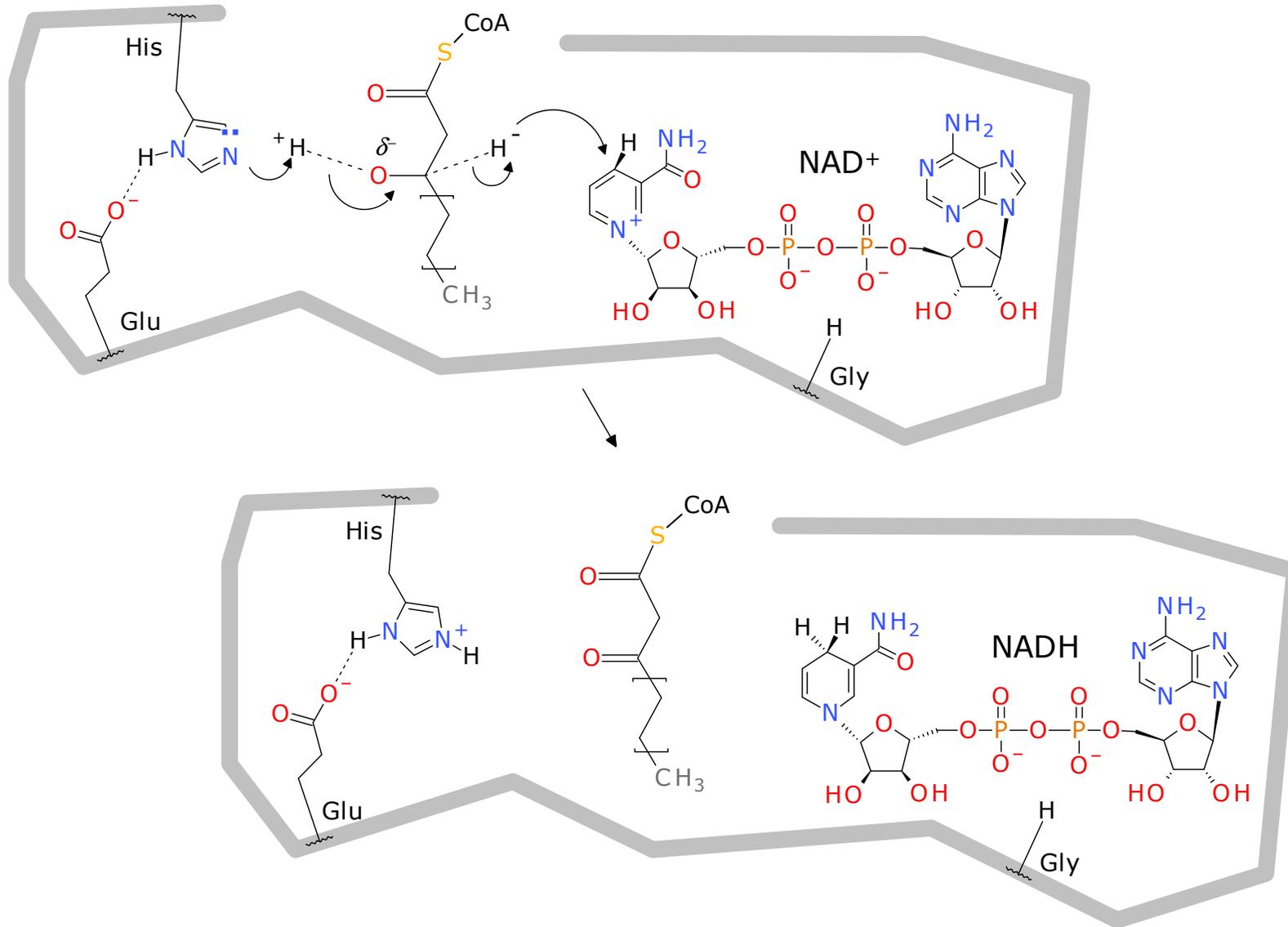
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- L'enzima L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi catalizza l'ossidazione di L- $\beta$ -idrossiacil-CoA.
- È un enzima specifico per l'isomero L.
- Il NADH prodotto entra nella catena respiratoria a livello del complesso I.

si  
3  
3  
)H<sub>2</sub>



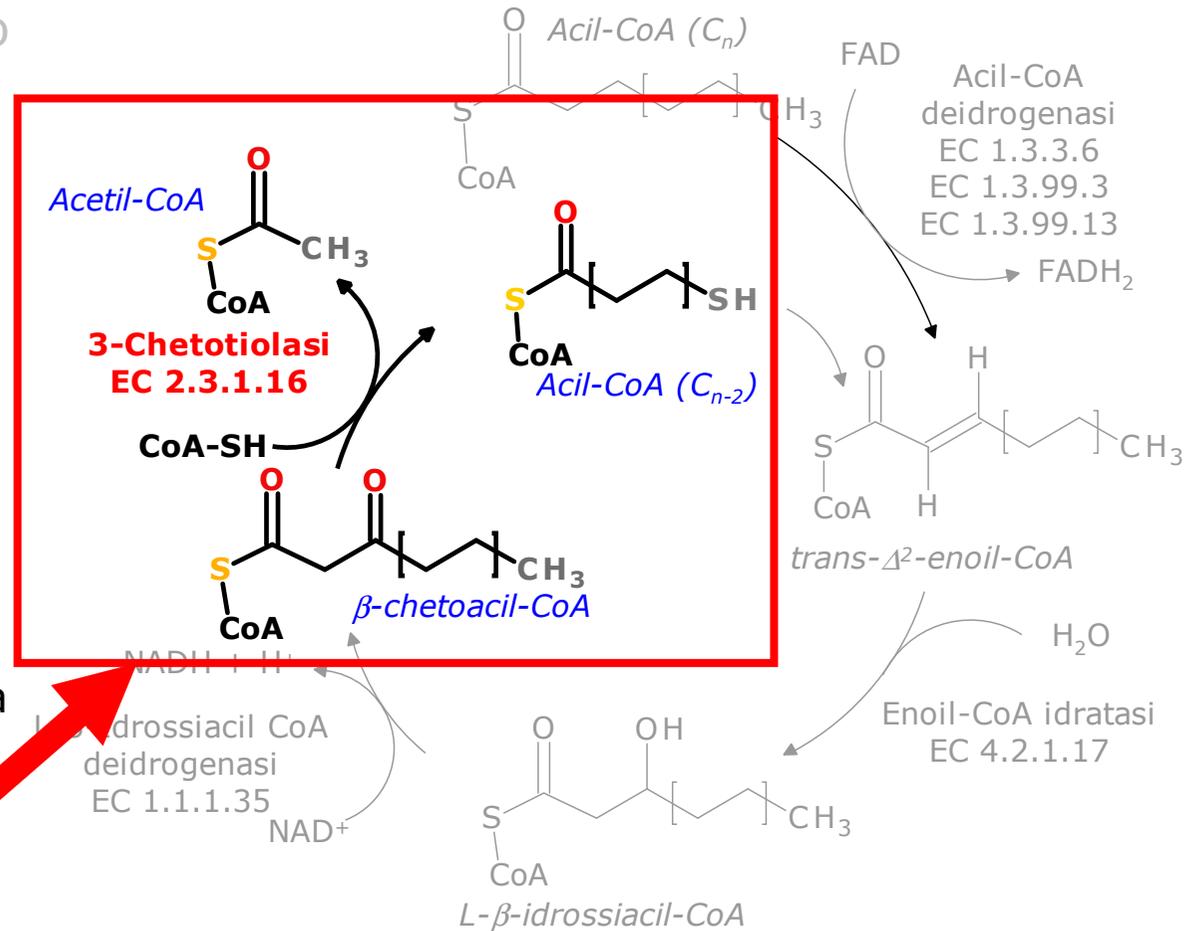
# L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi EC 1.1.1.35



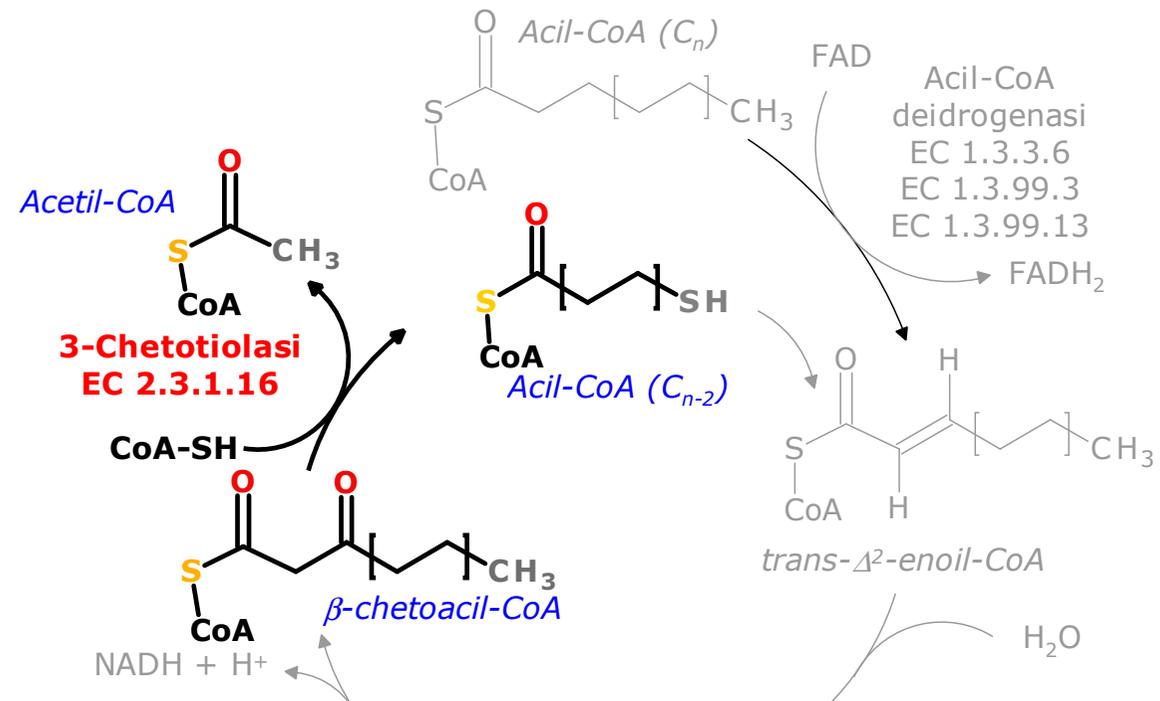
# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi converte il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame (ossidazione),
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi ossida il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.

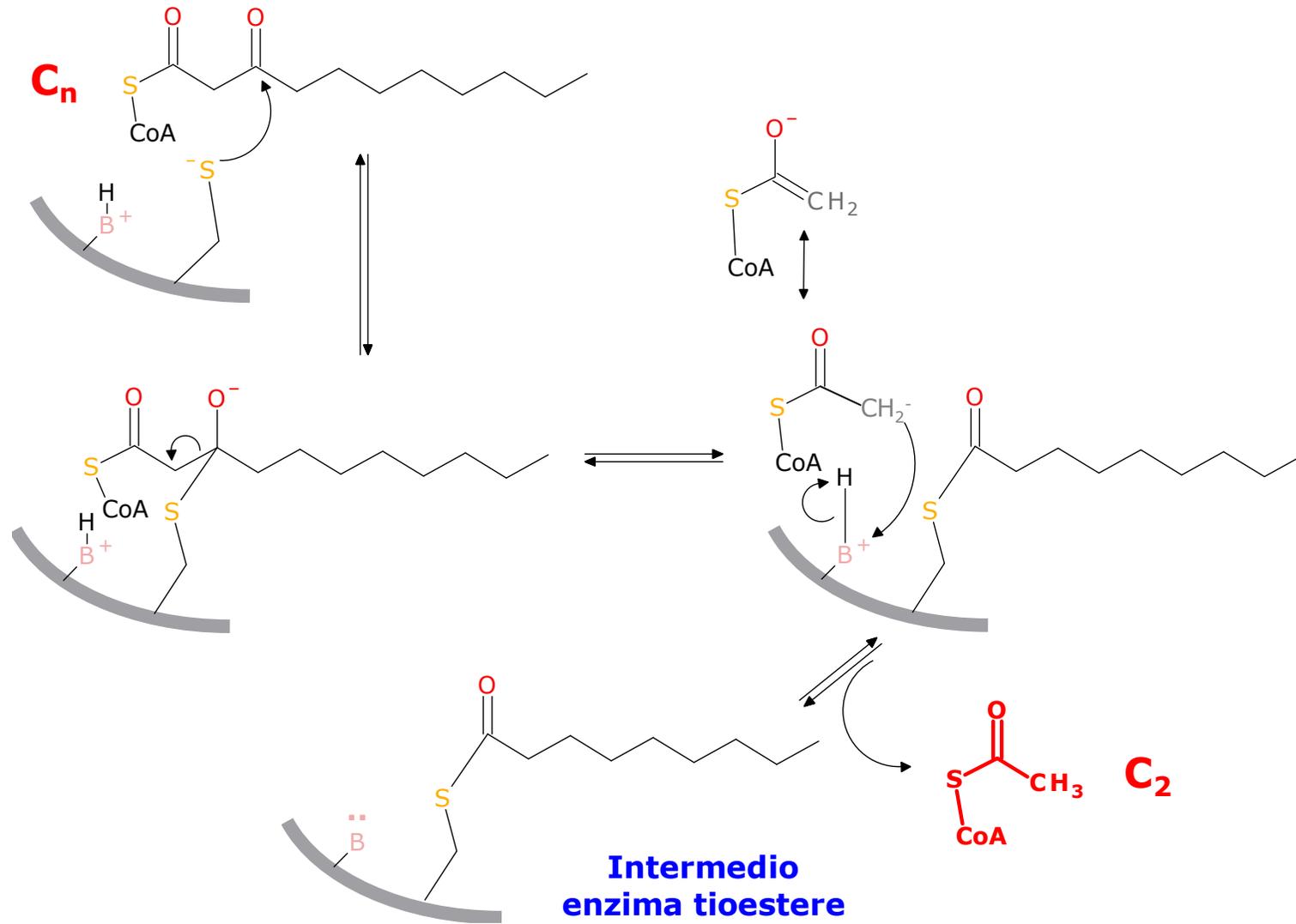


# $\beta$ -ossidazione acidi grassi

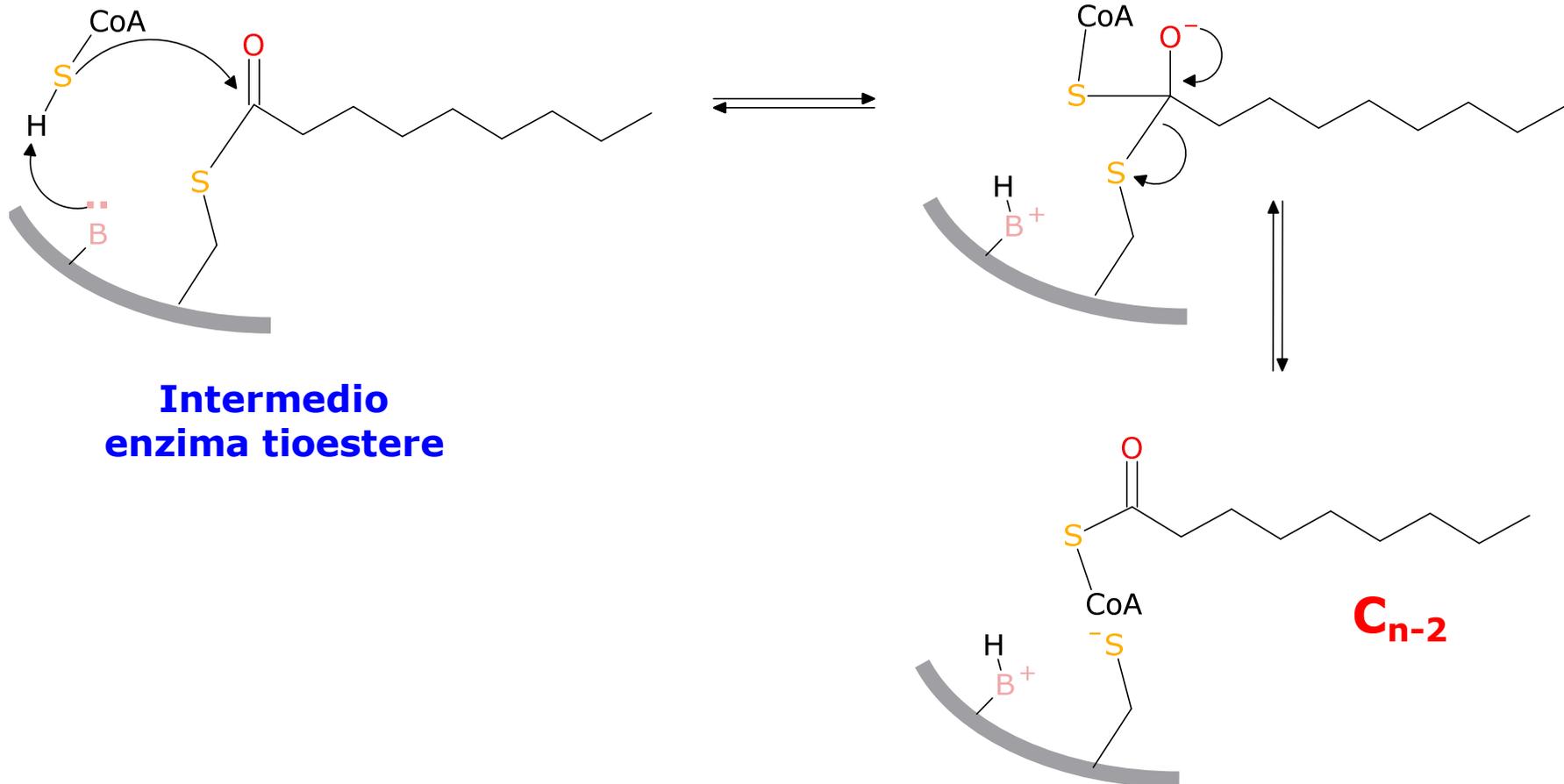


- La chetotilasi catalizza la scissione del  $\beta$ -chetoacil-CoA.
- Si produce un Acil-CoA di due atomi di carbonio più corto.
- Il ciclo ricomincia.

# 3-Chetotiolasi EC 2.3.1.16



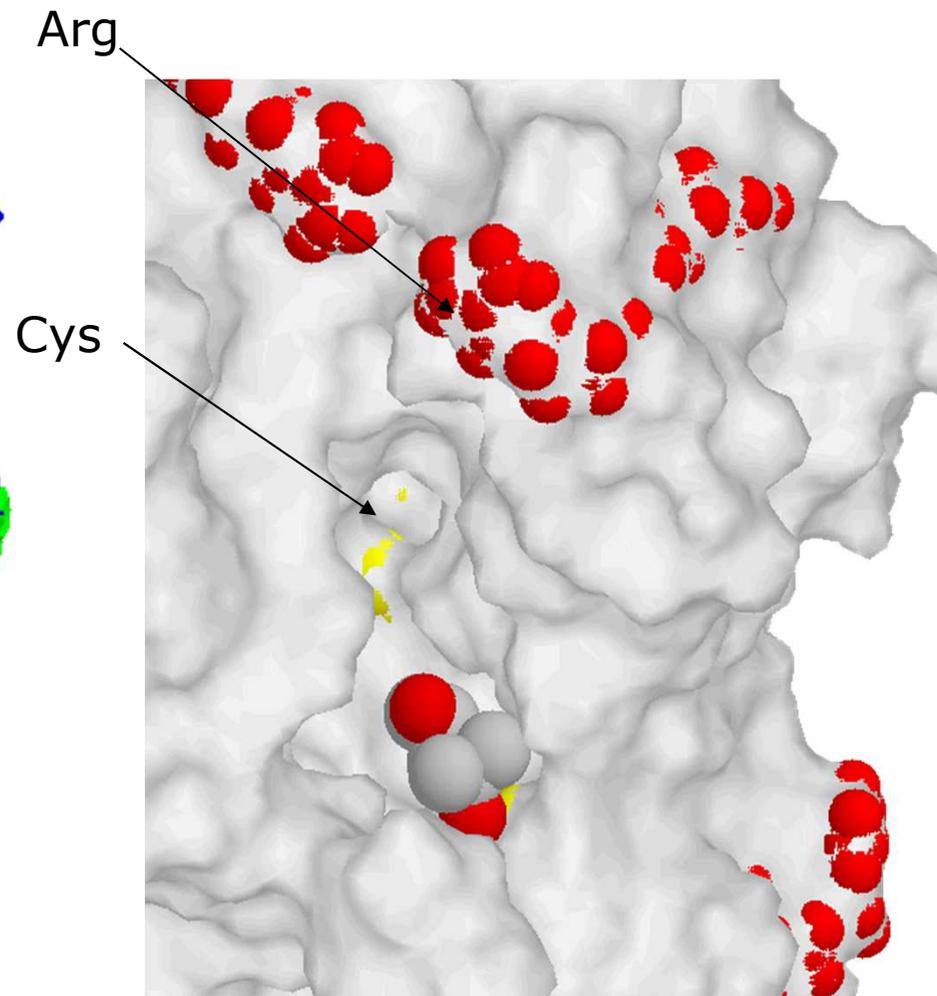
# 3-Chetotiolasi EC 2.3.1.16



# 3-Chetotiolasi EC 2.3.1.16

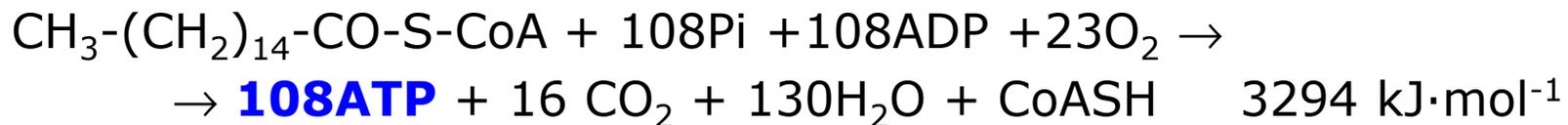
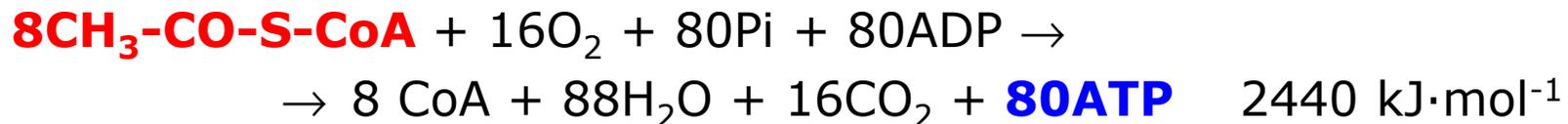
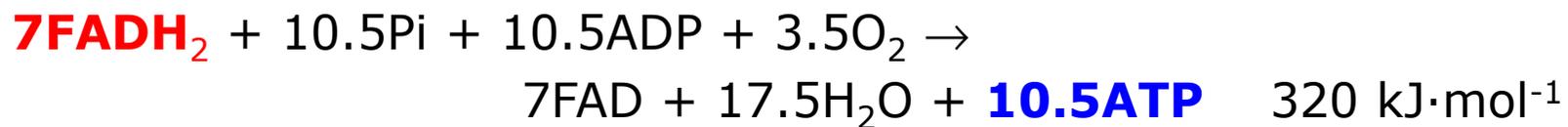


1AWF



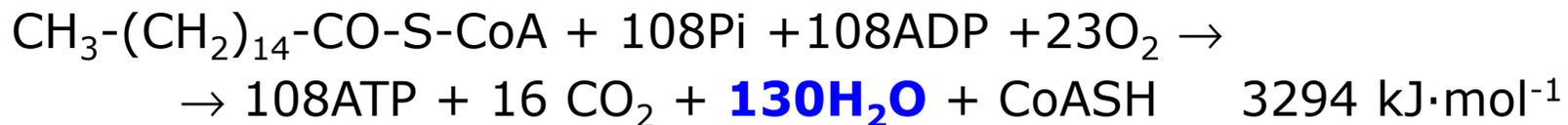
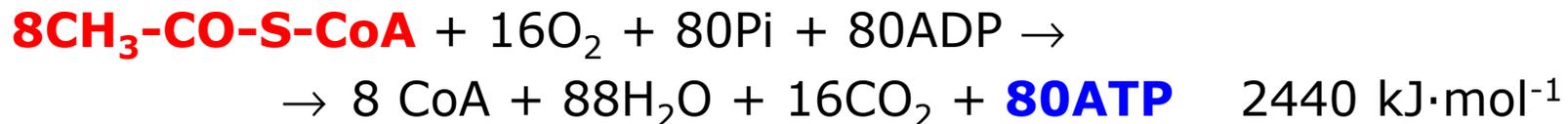
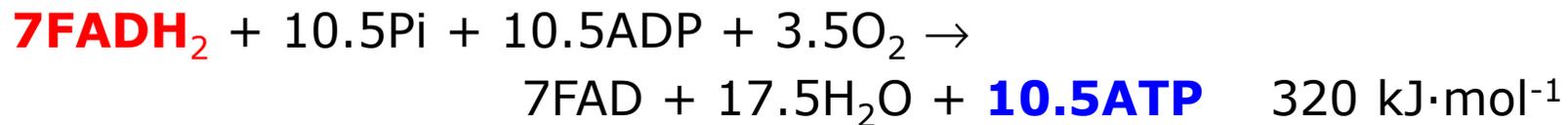
# Stechiometria

- Per ogni ciclo si producono:
  - NADH che equivale a 2.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
  - FADH<sub>2</sub> che equivale a 1.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
- Per la degradazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>):



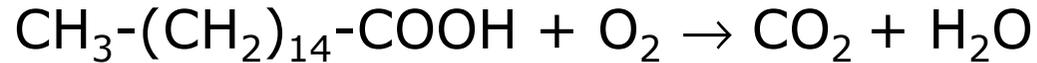
# Stechiometria

- Per ogni ciclo si producono:
  - NADH che equivale a 2.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
  - FADH<sub>2</sub> che equivale a 1.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
- Per la degradazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>):



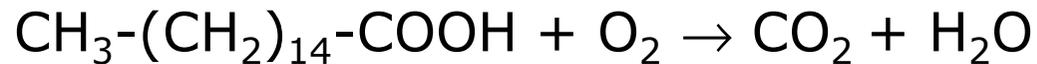
# Rendimento

- Combustione dell'acido palmitico:



$$\Delta G^{\circ'} = -9790 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

- Ossidazione dell'acido palmitico e respirazione cellulare:



$$(108 - 2)\cdot\text{ATP} = \Delta G^{\circ'} = -3233 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\text{Efficienza} = 3233/9790 = 33\%$$

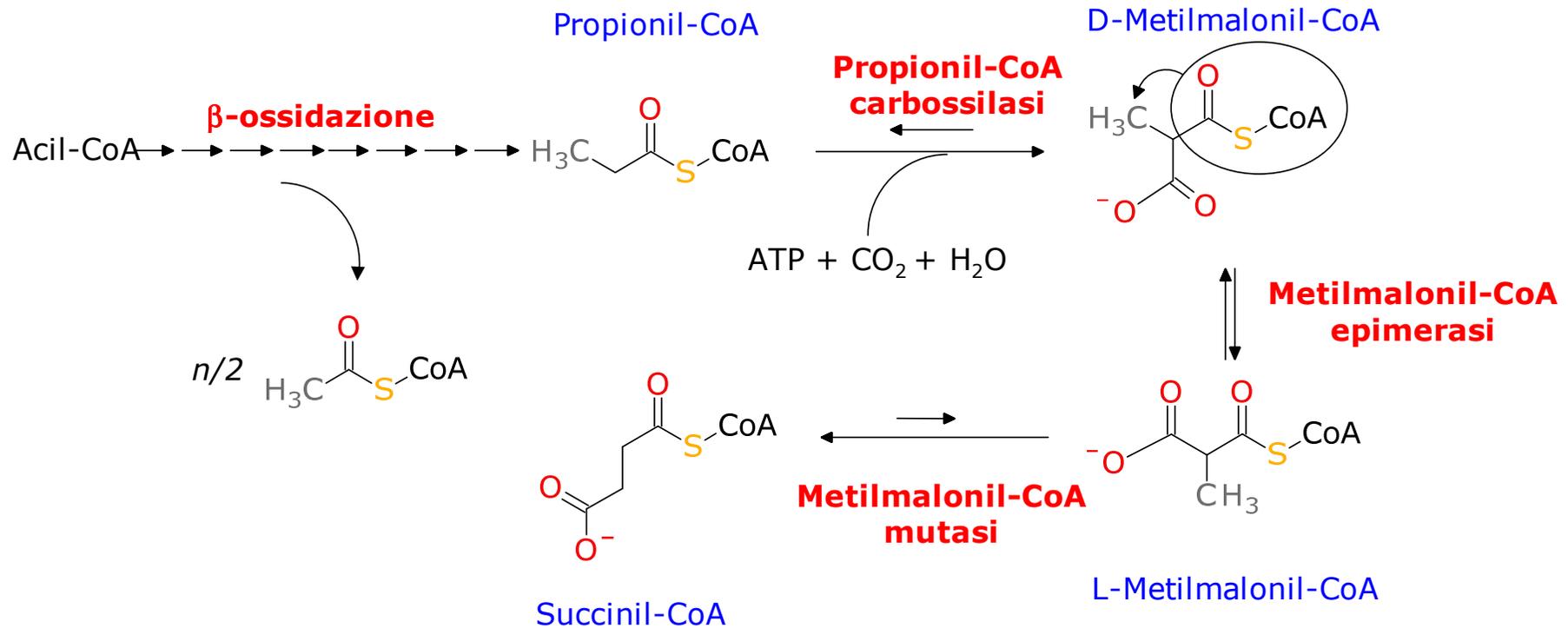
- Produzione di **130 H<sub>2</sub>O** metabolica per mole di acido palmitico che viene β-ossidato.



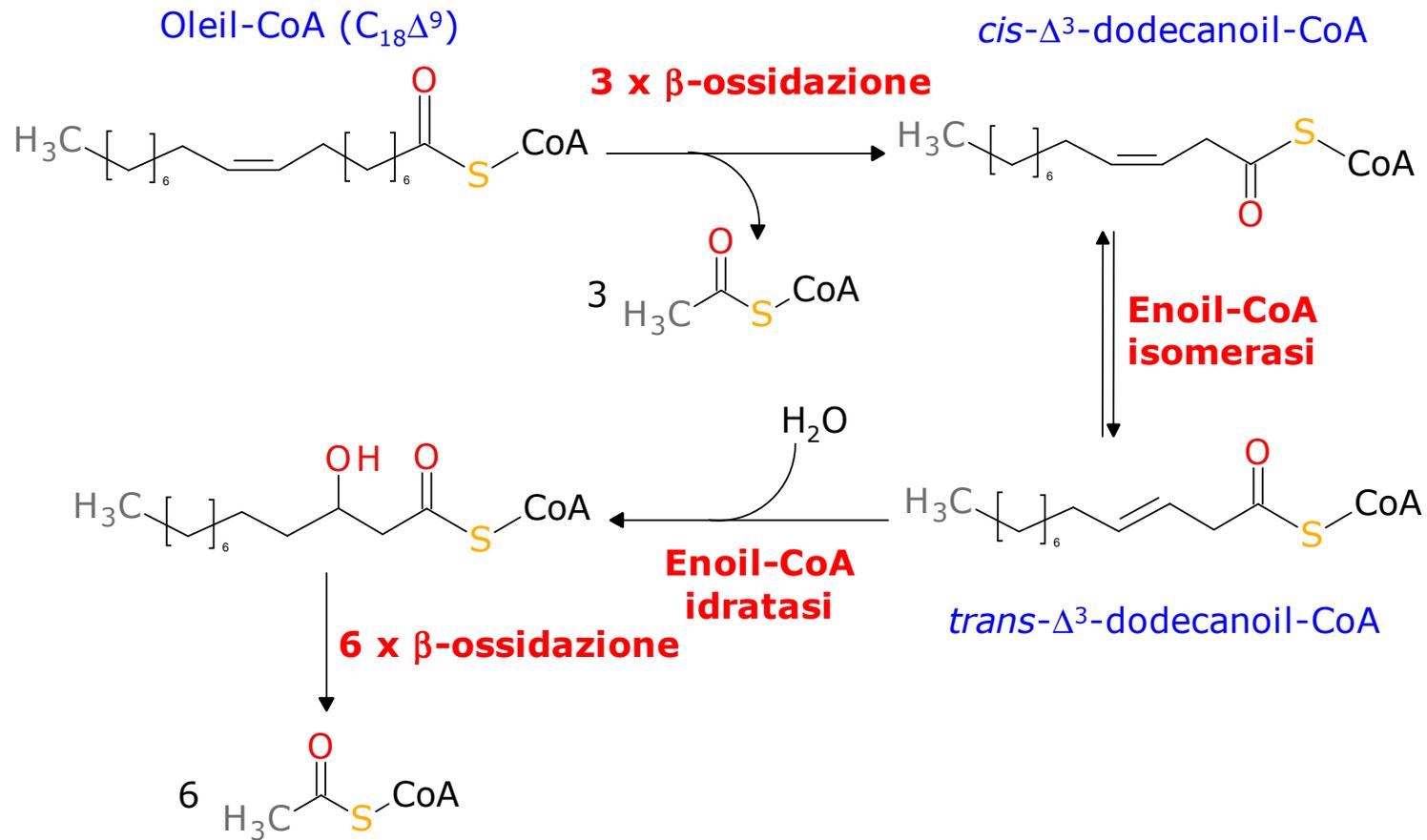
# Pari e dispari

- Dalla  $\beta$ -ossidazione di acidi grassi con atomi di carbonio pari ( $n$ ) si formano  $n/2$  acetil-CoA attraverso  $(n/2 - 1)$  cicli di reazioni.
- Dalla  $\beta$ -ossidazione di acidi grassi con atomi di carbonio dispari ( $n$ ) si formano  $n/2 - 1$  acetil-CoA + 1 propionil-CoA da  $(n/2 - 1)$  cicli di reazioni.

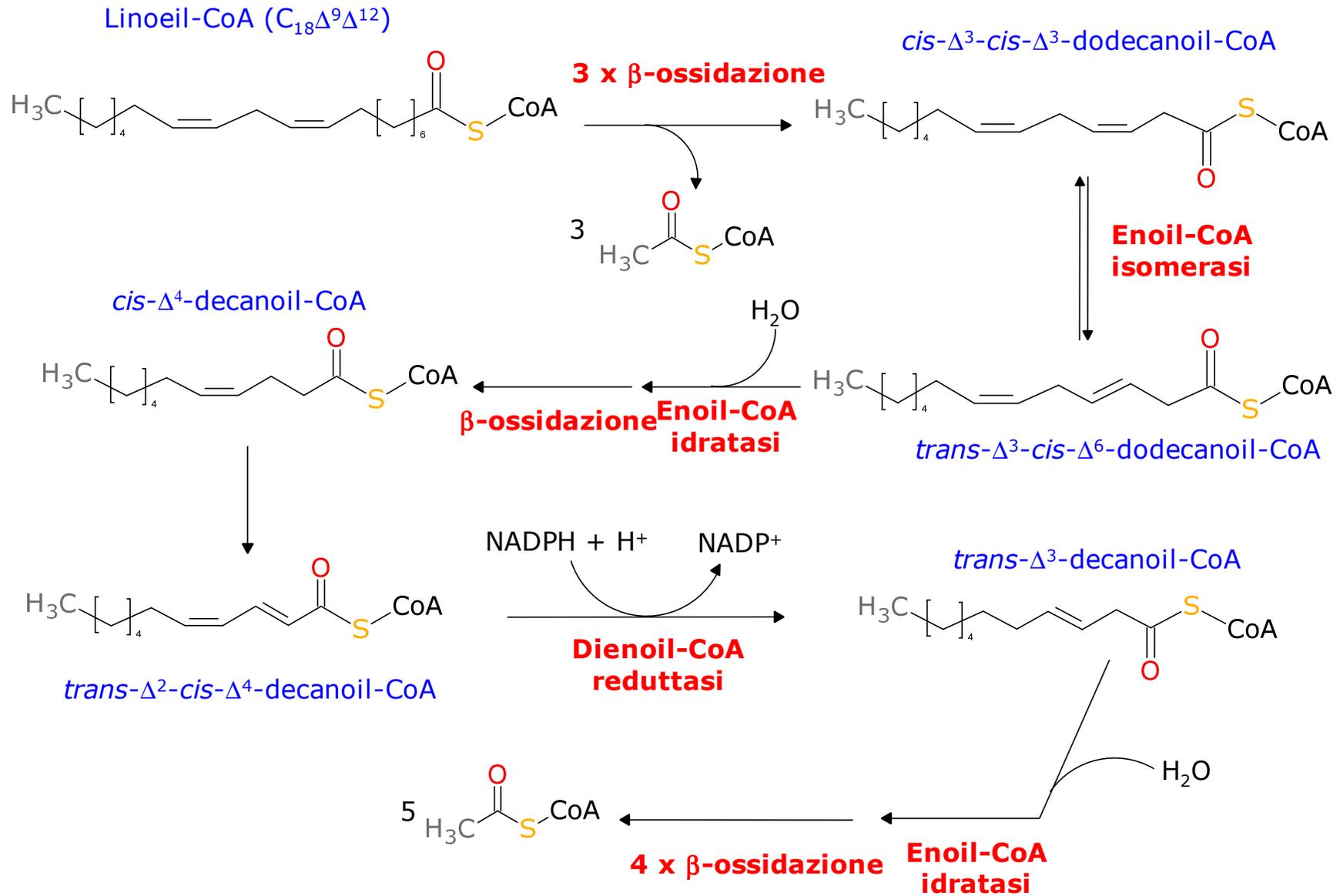
# Acidi grassi dispari



# Acidi grassi monoinsaturi

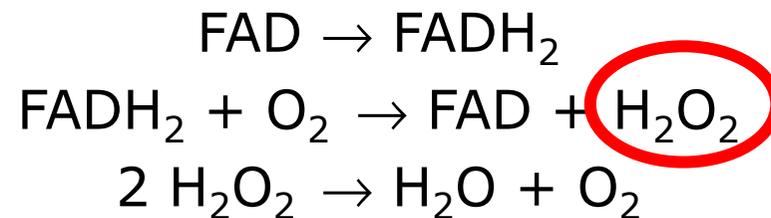


# Acidi grassi polinsaturi



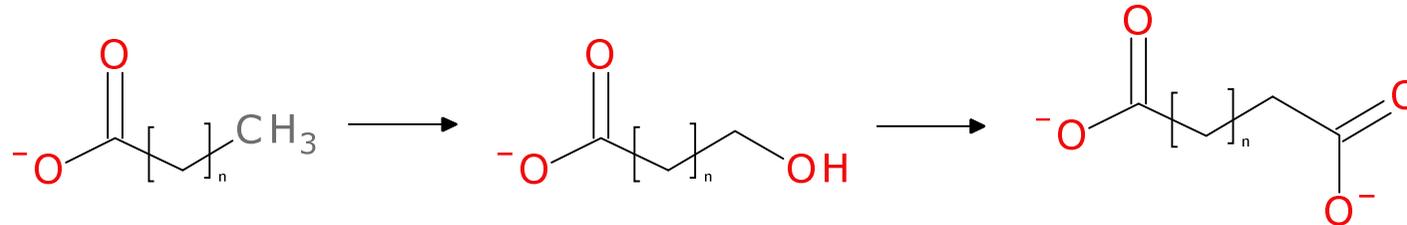
# Perossisomi

- La  $\beta$ -ossidazione avviene in molte strutture subcellulari, in particolare nei perossisomi.
- Sono deputati alla formazione di  $H_2O_2$  che viene utilizzata come sistema di difesa da batteri, virus, ecc.
- L'acceptore di elettroni della acil-CoA ossidasi è il FAD:



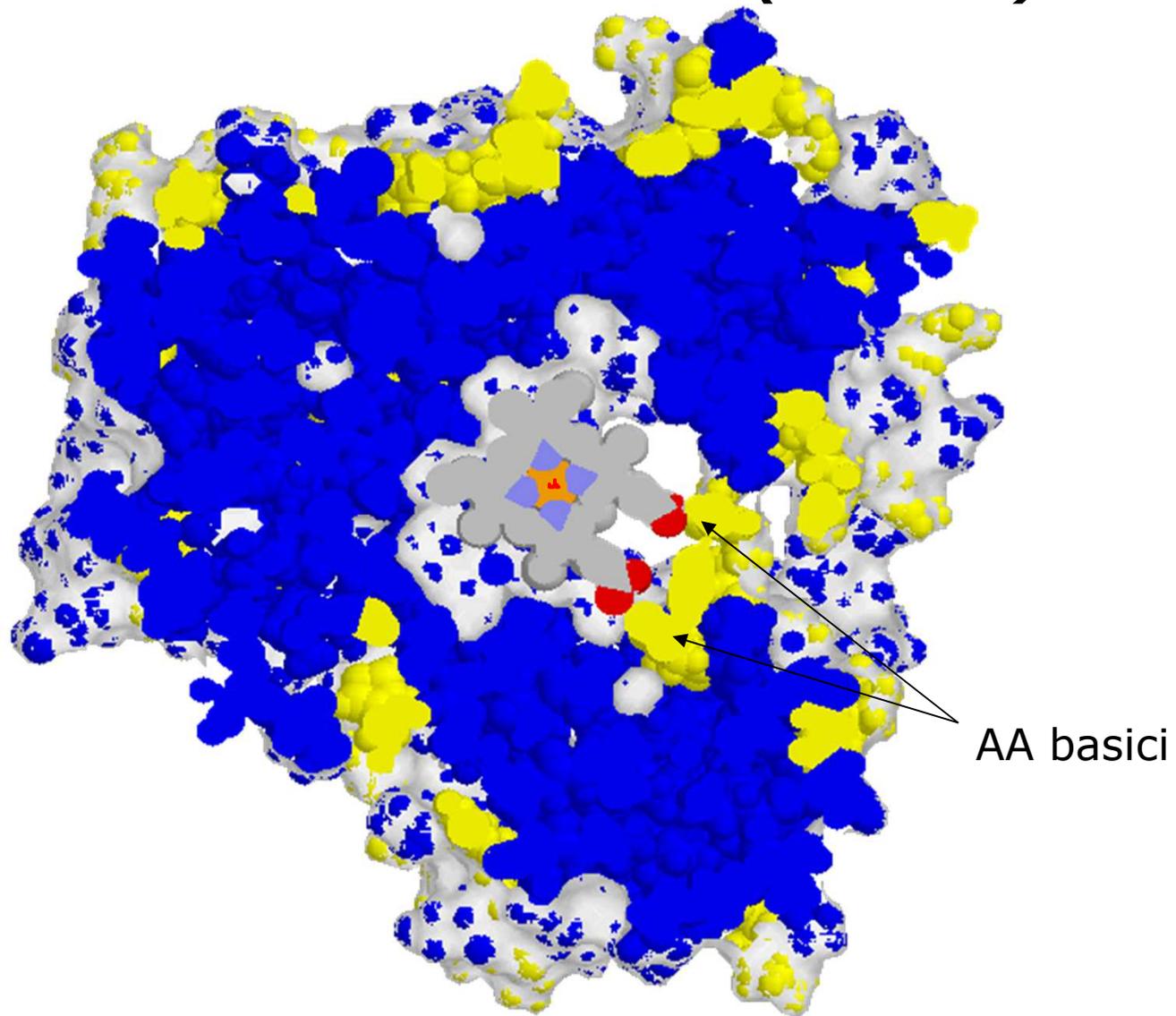
# $\omega$ -ossidazione

- Nel reticolo endoplasmatico può avvenire la  $\omega$ -ossidazione.

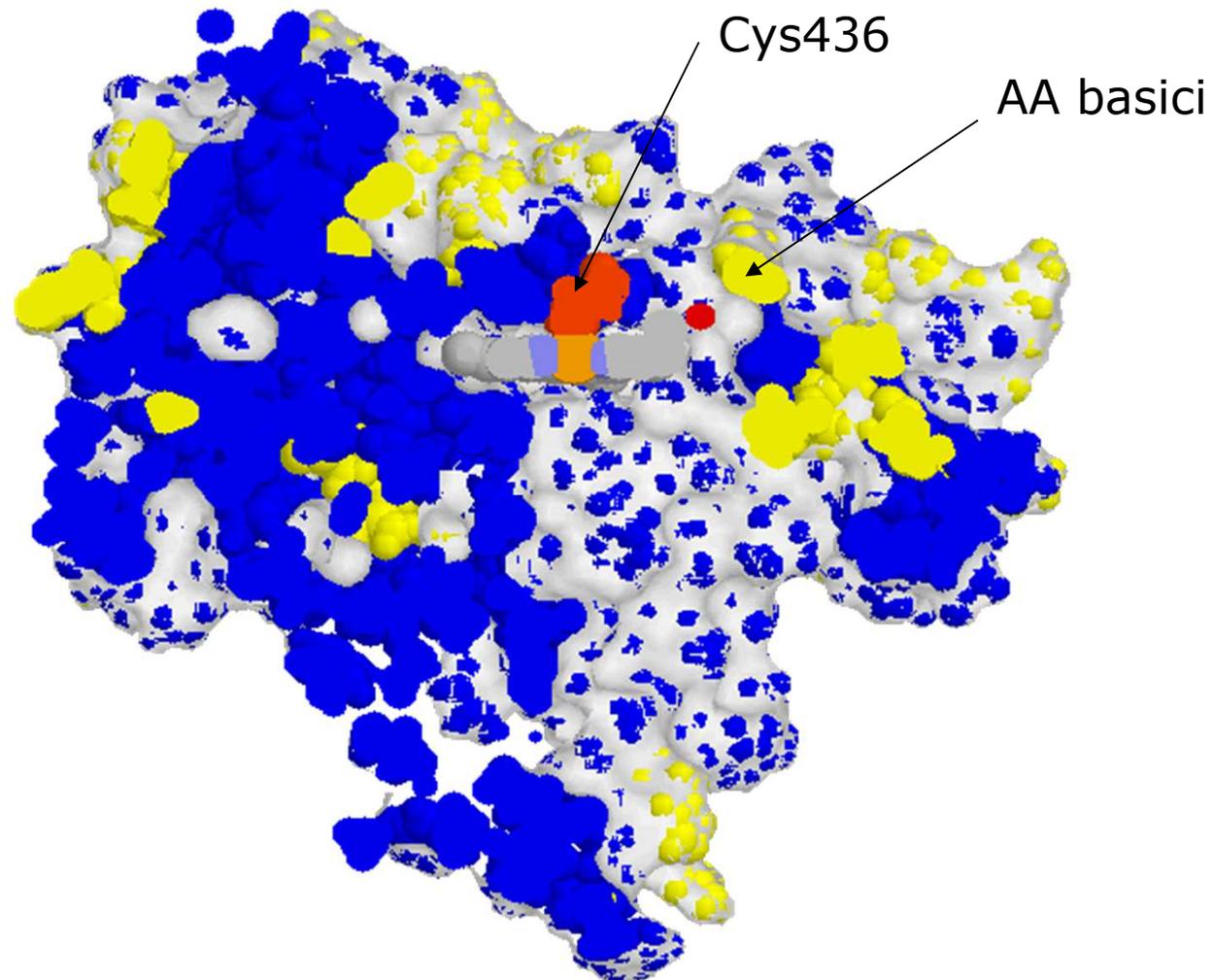


- Catalizzata da enzimi che appartengono alla classe delle ossidasi miste (CytP450, CYP)
- Provocano una idrossilazione e quindi una ossidazione.
- È un processo aspecifico che converte molecole lipofile in prodotti più idrosolubili più facili da eliminare.
- È un processo che detossifica le cellule da molecole lipofile.

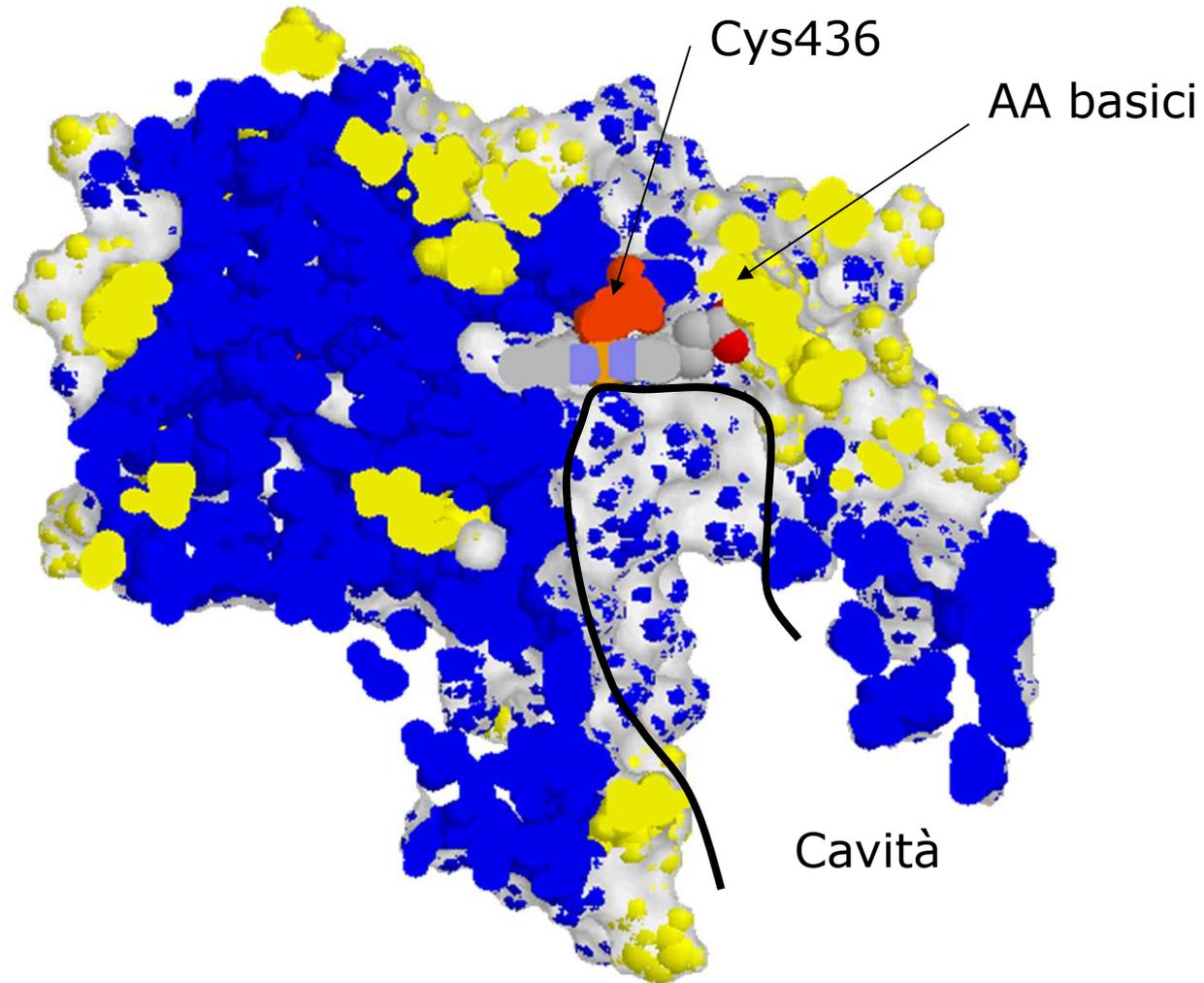
# Struttura del CYP (*1PO5*)



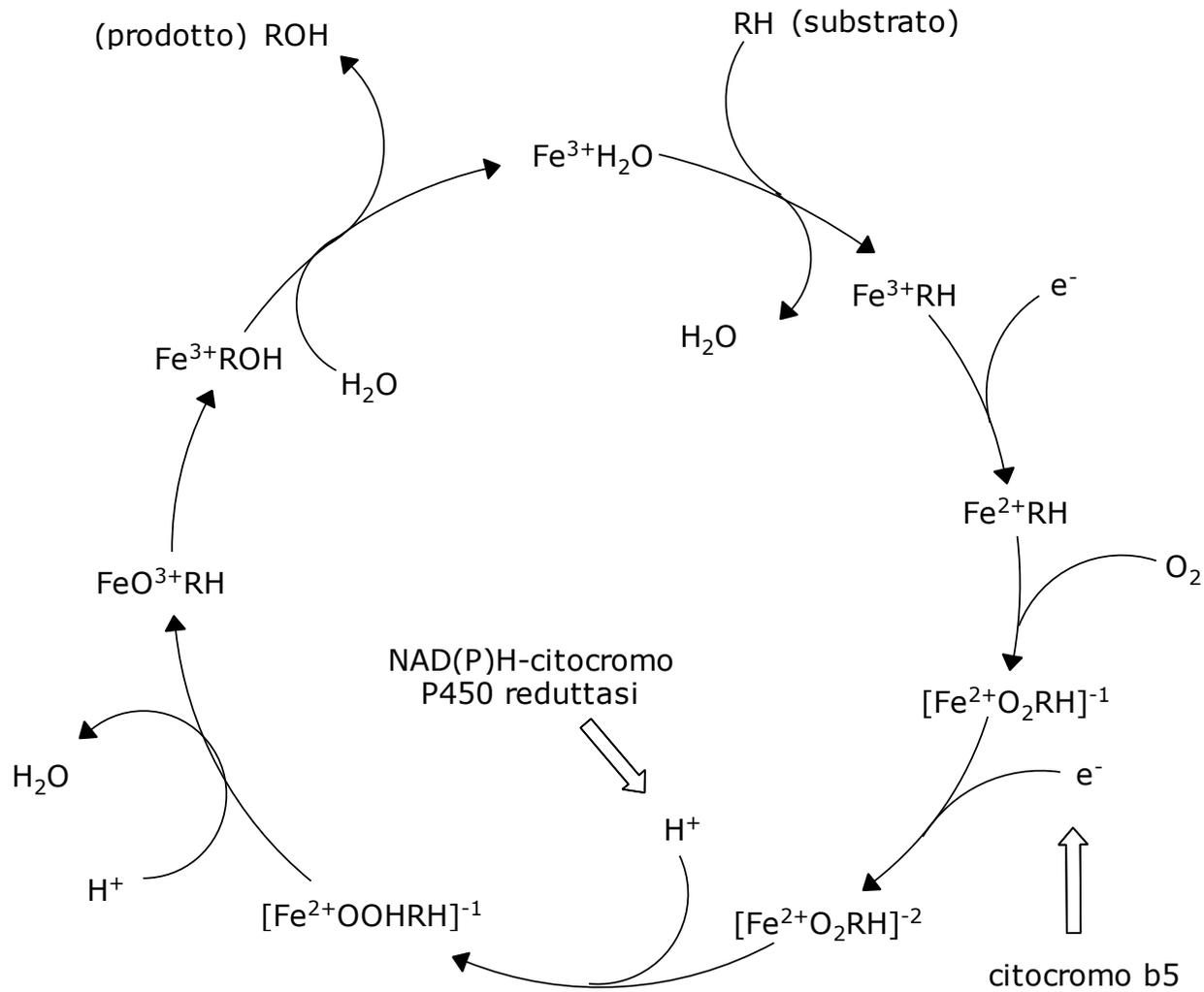
# Struttura del CYP (*1PO5*)



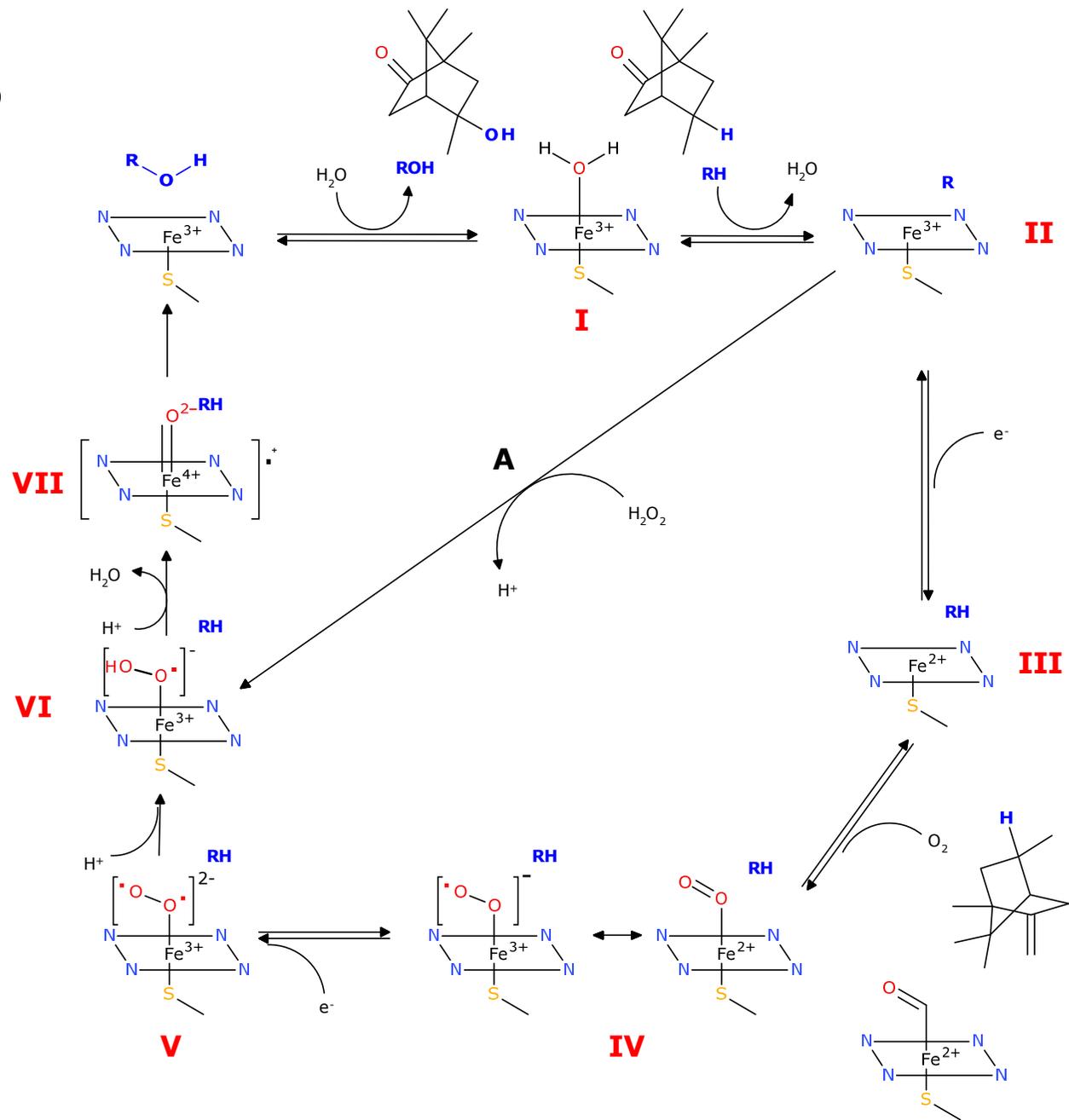
# Struttura del CYP (*1PO5*)



# Ciclo del CYP

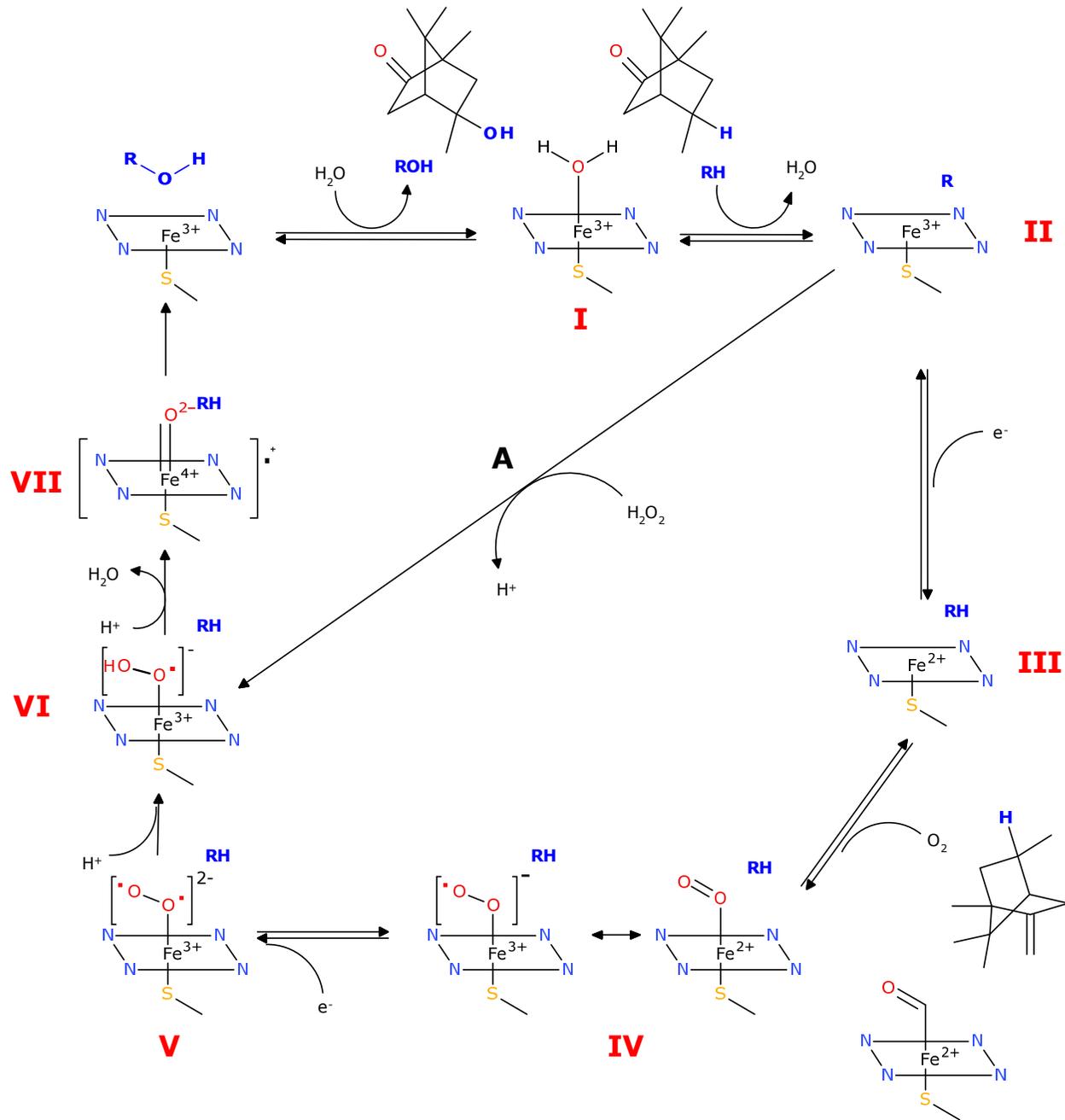


# Meccanismo ciclico del CYP



# Meccanismo ciclico del CYP

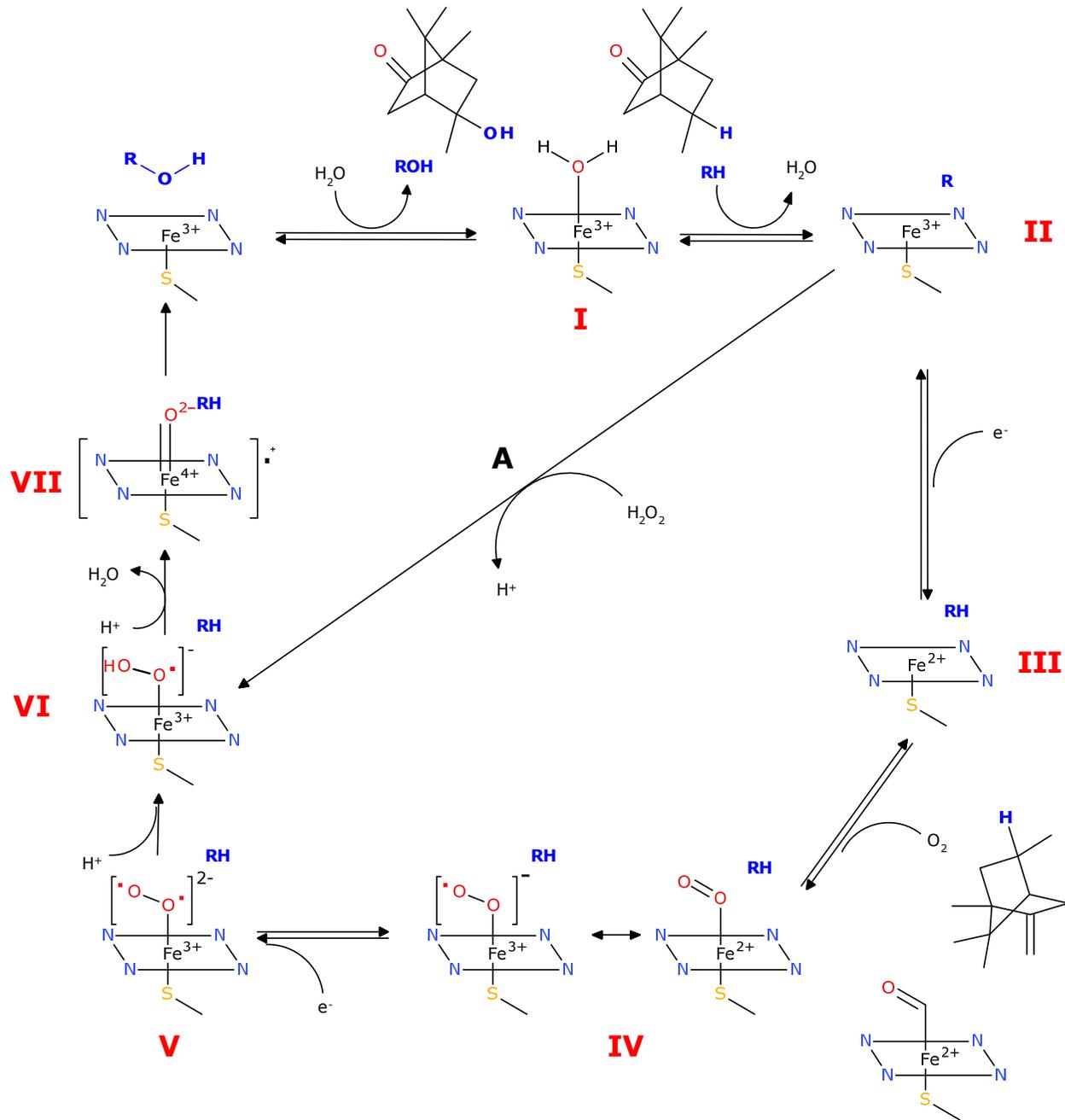
- I. P450 acqua  $\text{Fe}^{3+}$   
(basso spin)  
Lega RH
- II. P450 canfora  $\text{Fe}^{3+}$   
(alto spin)  
entra  $1e^-$ ,  
riduzione a  $\text{Fe}^{2+}$
- III. P450 canfora  $\text{Fe}^{2+}$   
Lega  $\text{O}_2$
- IV. P450 con  $\text{O}_2$   
legato, equivalente  
a  $\text{Fe}^{3+}-\text{O}_2^-$   
entra  $1e^-$ ,  
riduzione a  $\text{O}_2^{2-}$
- V. P450 perossido  
Entra  $1\text{H}^+$



# Meccanismo ciclico del CYP



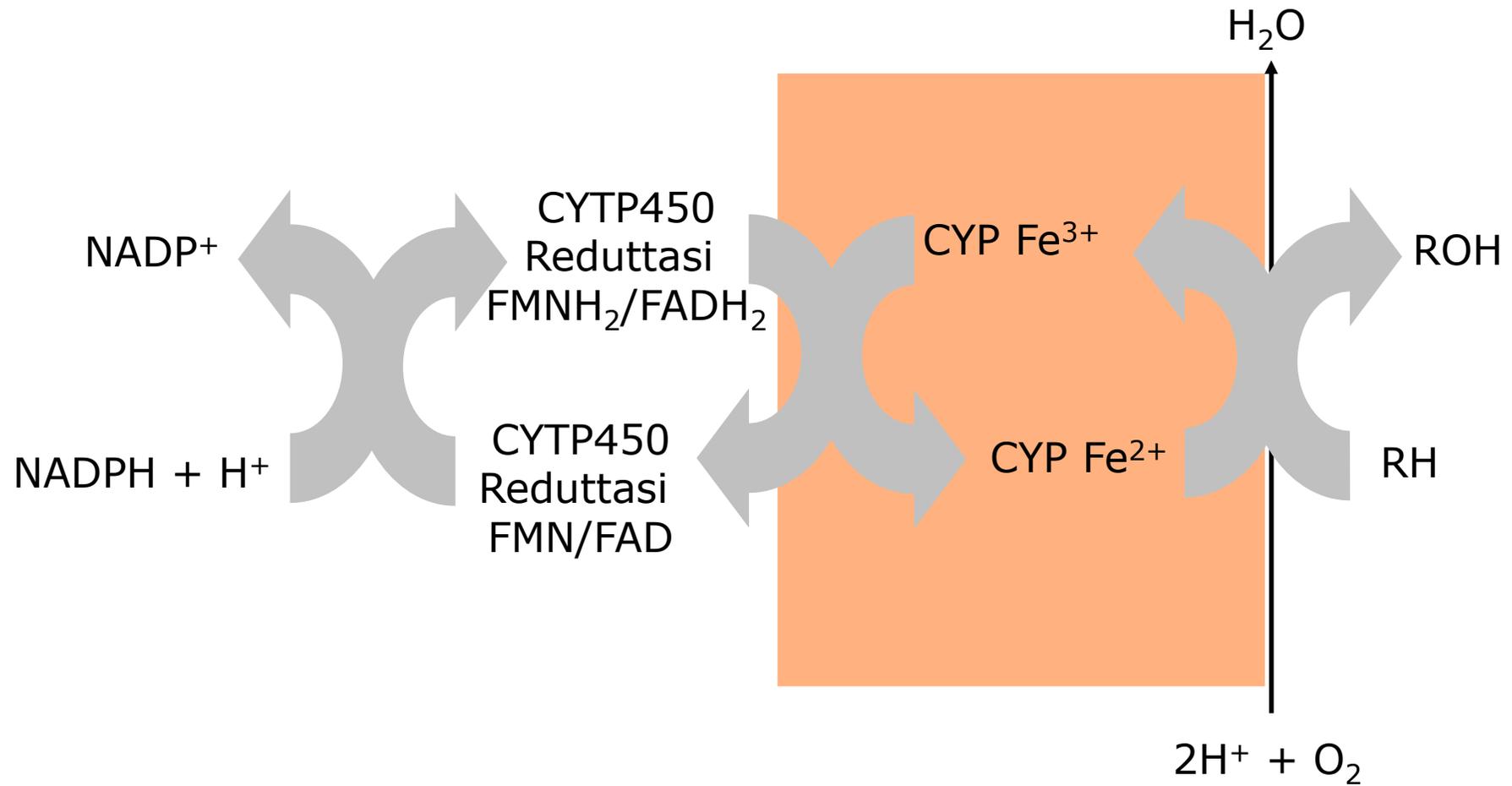
- VI. Entra 1H<sup>+</sup>  
P450 idroperossido  
Entra 1H<sup>+</sup> esce H<sub>2</sub>O
- VII. P450 Fe<sup>4+</sup> O<sup>2-</sup> catione  
radicale sulla proteina  
si forma ROH
- A. L'idroperossido VI si  
può formare per  
reazione di II con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



# Meccanismo

- L'ossigeno è legato non a  $180^\circ$ ;
- Il legame dell'ossigeno allontana il ligando (RH) solo dopo che i due atomi di ossigeno si sono ridotti il ligando si riavvicina. Ciò previene la formazione di ROS;
- Gli elettroni per la riduzione dell'ossigeno sono forniti da una proteina Fe-S (P450 batterica o mitocondriale) o da una NADPH-citocromo P450 ossidoreduttasi FAD/FMN dipendente (microsomi).

# Meccanismo generale del CYP



# Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
- 3. Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# Biosintesi degli acidi grassi

- La sintesi degli acidi grassi segue un percorso diverso rispetto al catabolismo:
  - Le catene di acidi grassi sono costruite per addizione di unità di due atomi di carbonio derivate dal acetil-CoA.
  - Le unità di acetato sono attivate dalla formazione di malonil-CoA.
  - Gli intermedi della biosintesi sono legati a SH di proteine (proteine trasportatrici di acili, ACP) e non a CoA-SH.
  - La sintesi avviene nel citoplasma mentre la degradazione è mitocondriale.

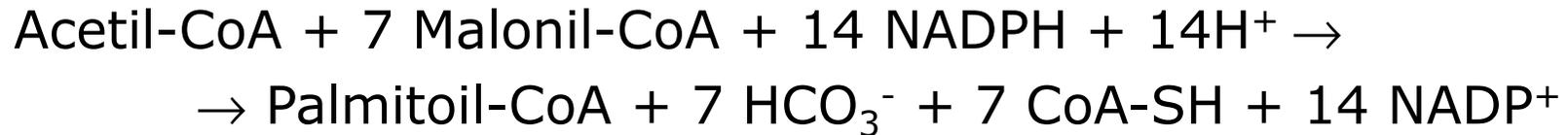
# Biosintesi degli acidi grassi

- Negli animali la sintesi è catalizzata da una serie di enzimi componenti del complesso acido grasso sintasi (EC 2.3.1.85 EC 2.3.1.86) mentre nelle piante e nei batteri gli enzimi sono separati
- La biosintesi usa come sistema redox il  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  (la degradazione usa il sistema  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ).
- L'addizione dell'unità  $\text{C}_2$  è alimentata dal  $\Delta\text{G}$  negativo della decarbossilazione del malonil-CoA.
- L'allungamento è ripetuto fino alla formazione di  $\text{C}_{16}$  (Acido palmitico).
- Altri enzimi catalizzano la ramificazione e l'insaturazione.



# Energia

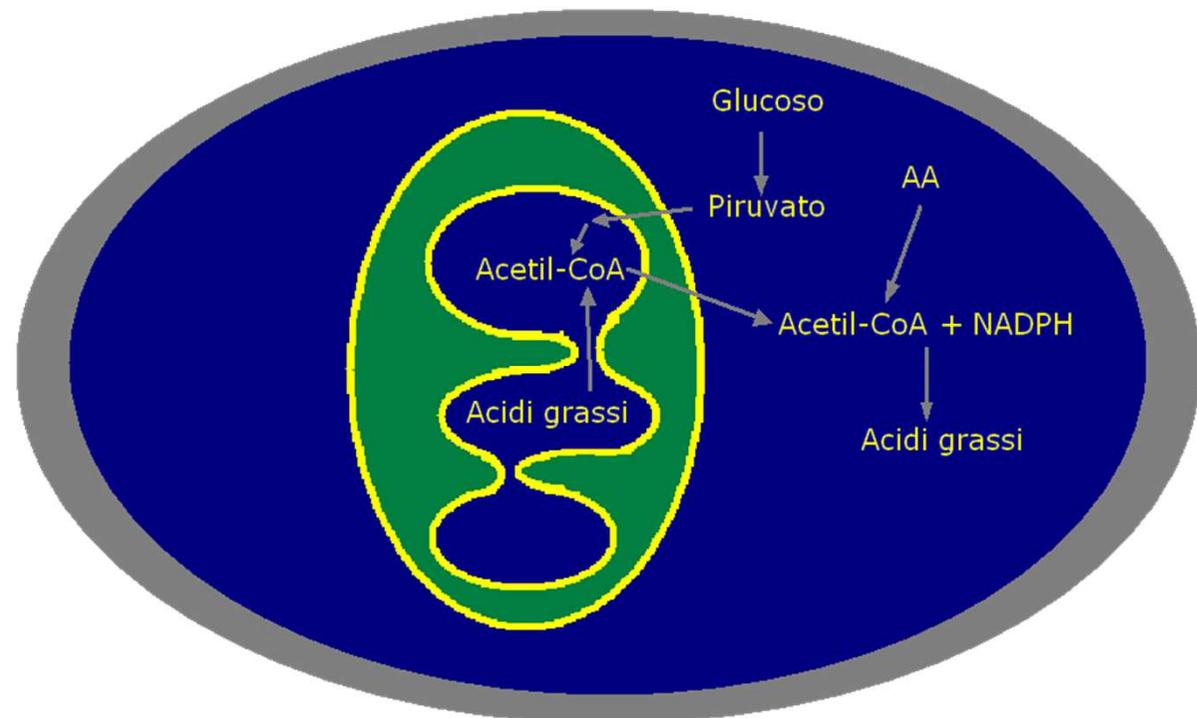
- La spinta è il potere riducente del NADPH



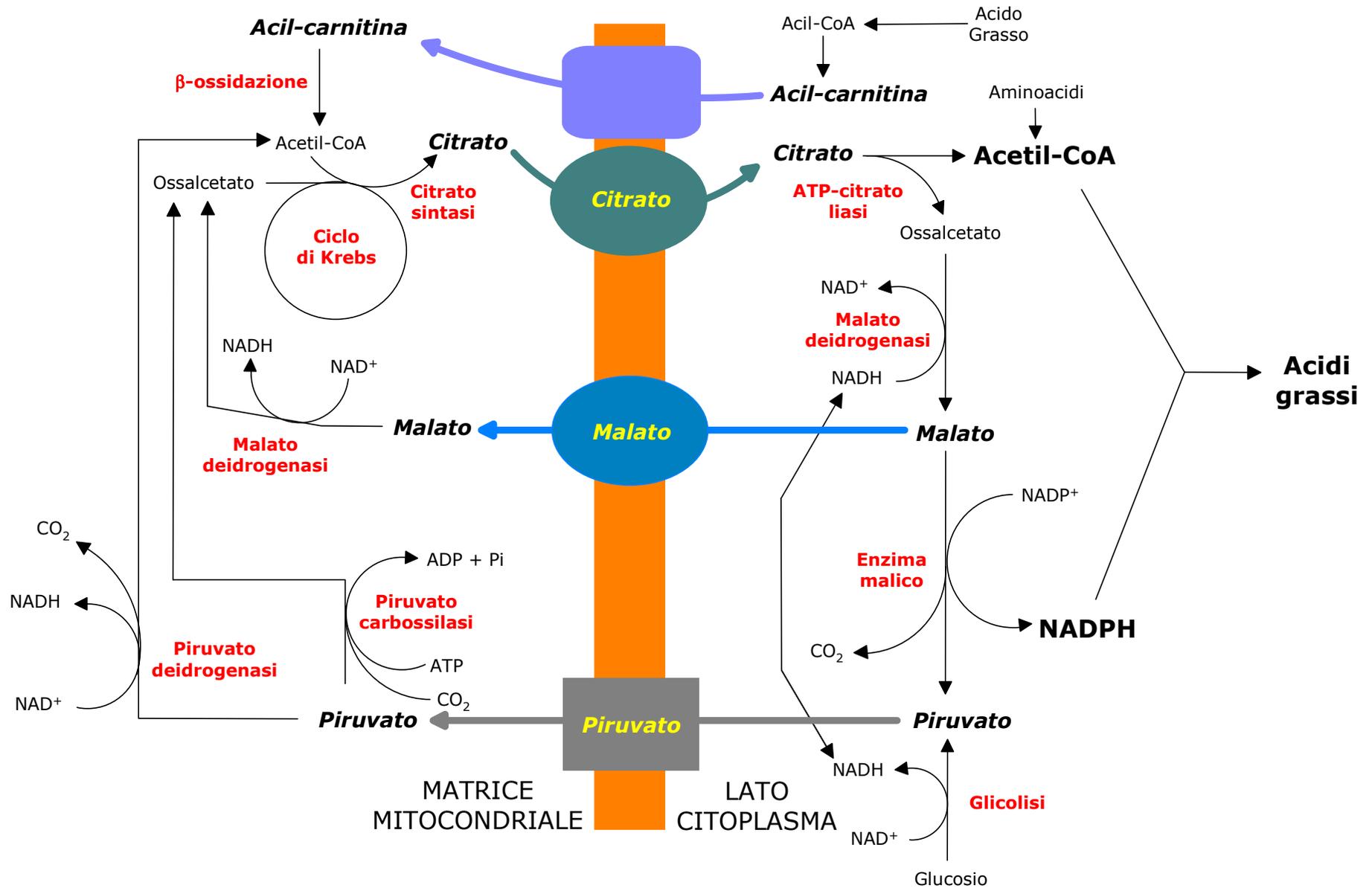
Formazione di esteri

# Quindi:

- Per produrre acidi grassi, nel citoplasma servono:
  - Acetil-CoA
  - Malonil-CoA
    - (Acetil-CoA + CO<sub>2</sub> → Malonil-CoA)
  - Equivalenti riducenti come NADPH



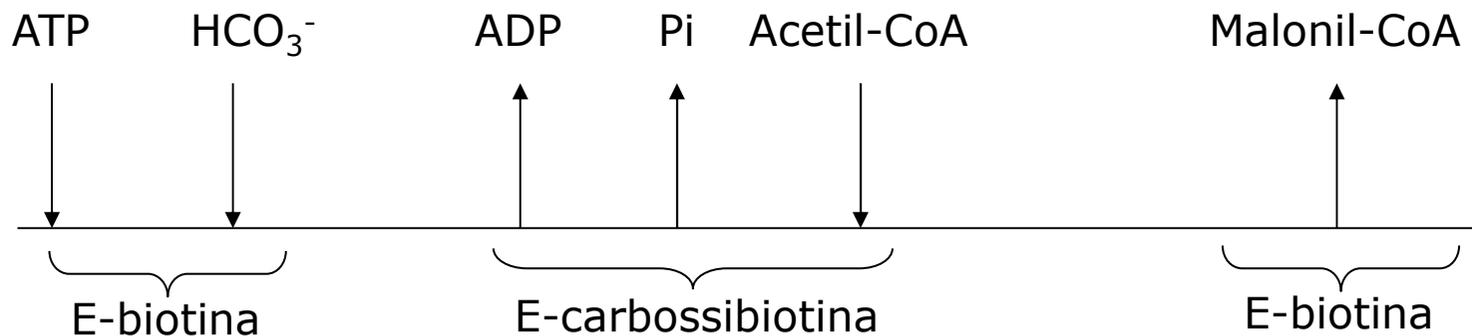
# Il trasporto



# Formazione di malonil-CoA



- L'acetil-CoA carbossilasi (ACC) è un enzima biotina dipendente che funziona in modo simile alla piruvato carbossilasi,
- Non fa parte del complesso acido grasso sintasi,
- Ha un meccanismo a ping-pong:



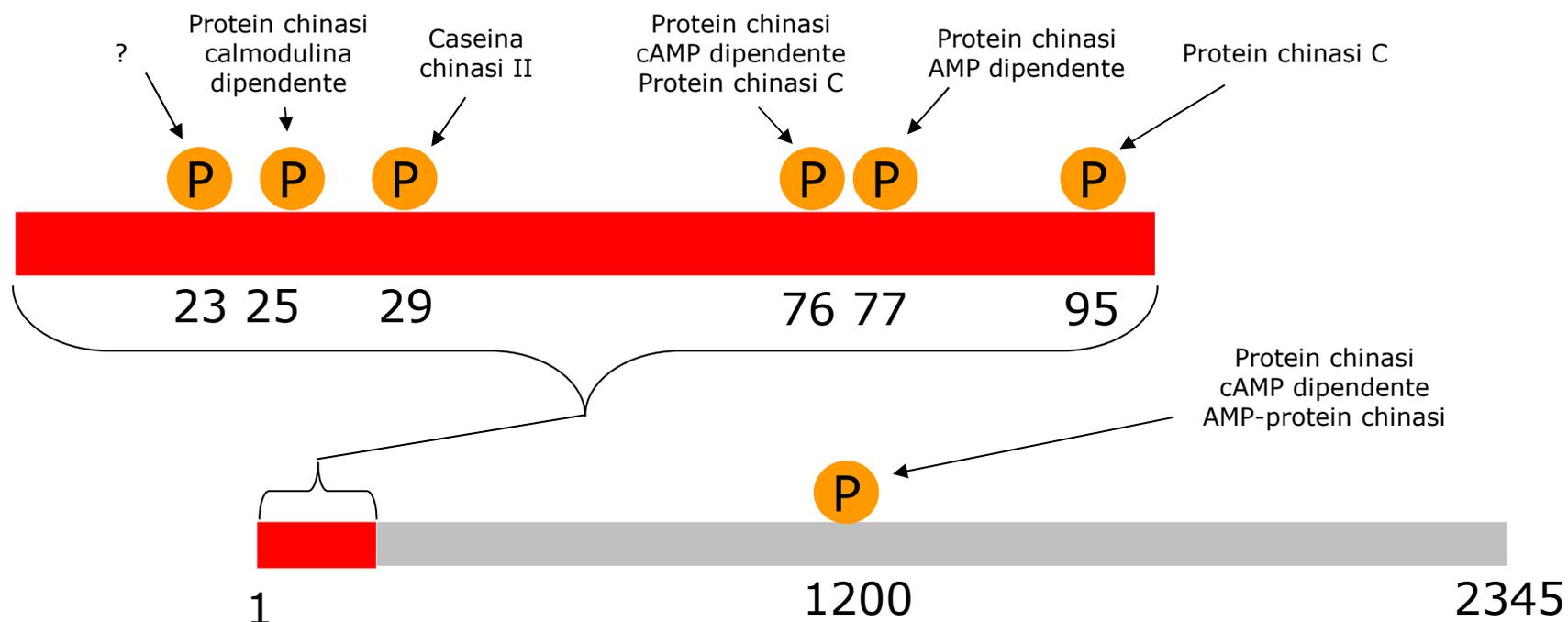
# Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Ha un peso molecolare da 4000 a 8000 kD è formata da monomeri di 230 kD
- Ogni subunità contiene le attività per:
  - Il trasporto della carbossibiotina,
  - La biotina carbossilasi
  - La transcarbossilasi
  - I siti di regolazione allosterica
- La forma polimerica è attiva, i singoli monomeri non sono attivi.
- L'equilibrio:

Monomeri inattivi  $\leftrightarrow$  polimero attivo
- È regolato dal prodotto (palmitoil-CoA) che lo sposta verso i monomeri, mentre il citrato lo sposta verso il polimero.
- Gli effetti allosterici sono regolati dalla fosforilazione.

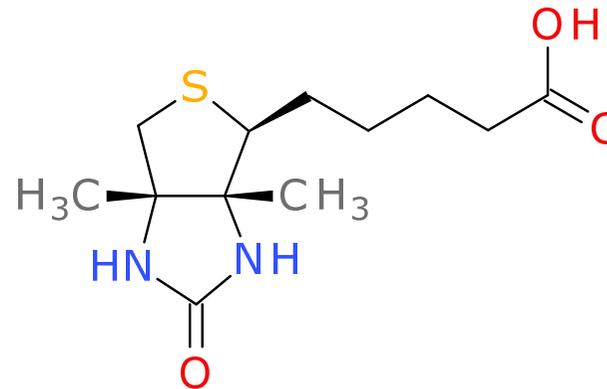
# Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Possiede numerosi siti di fosforilazione,
- È fosforilata da una chinasi e defosforilata da una fosfatasi.
- La ACC defosforilata è attivata da bassa concentrazione di citrato ed inibita da alta concentrazione di (grasso) acil-CoA, al contrario la ACC fosforilata è attivata da alta concentrazione di citrato e inibita da bassa concentrazione di (grasso) acil-CoA.

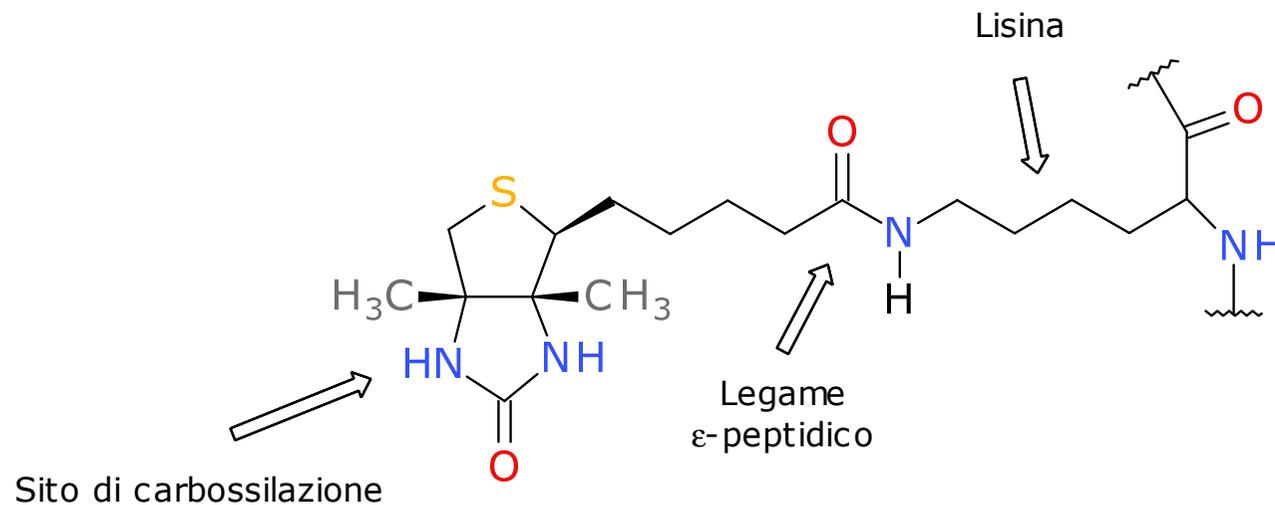


# Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- È un enzima a biotina

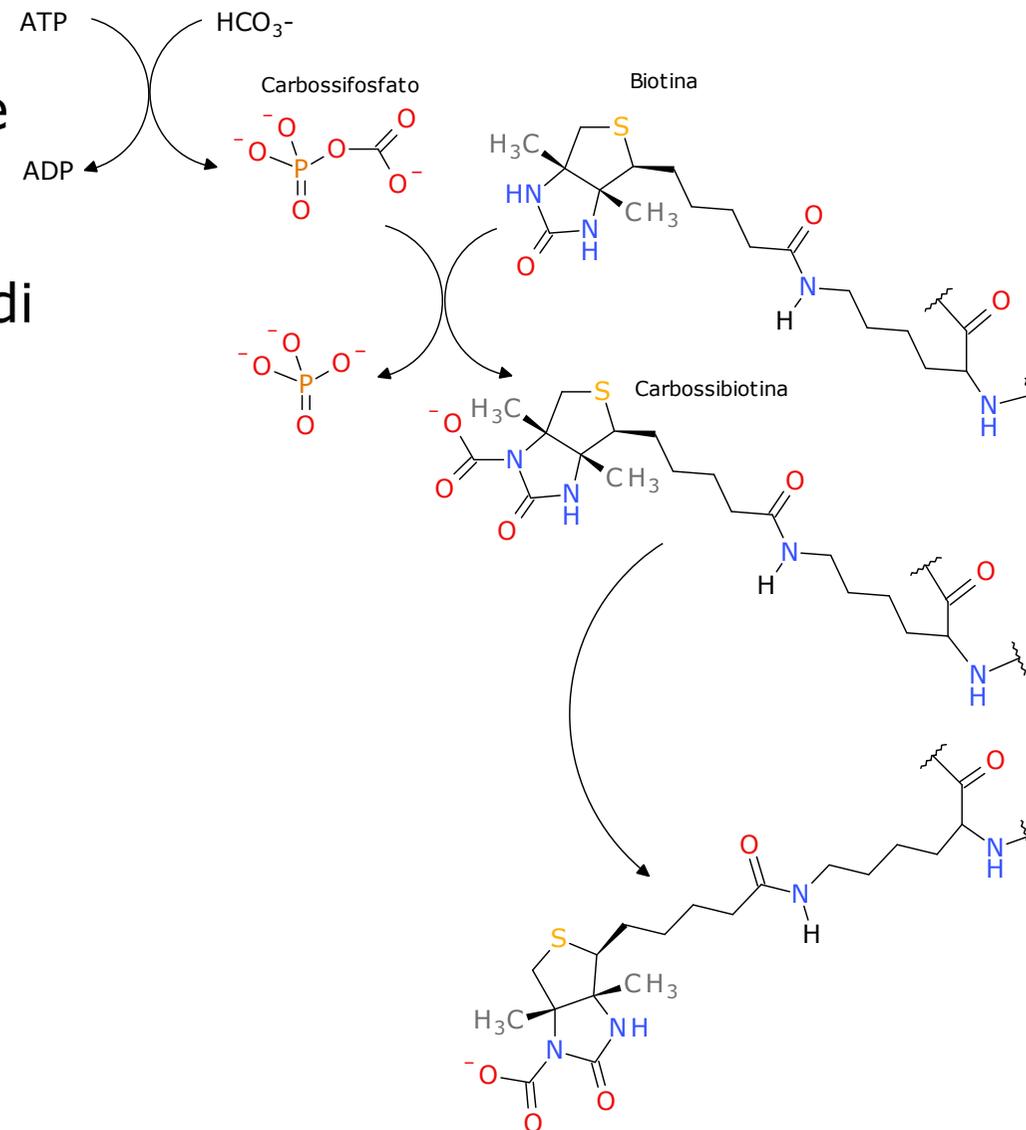


- La biotina si lega ad una lisina nel sito attivo dell'enzima formando un lungo braccio flessibile ad una estremità del quale vi è il sito di carbossilazione.



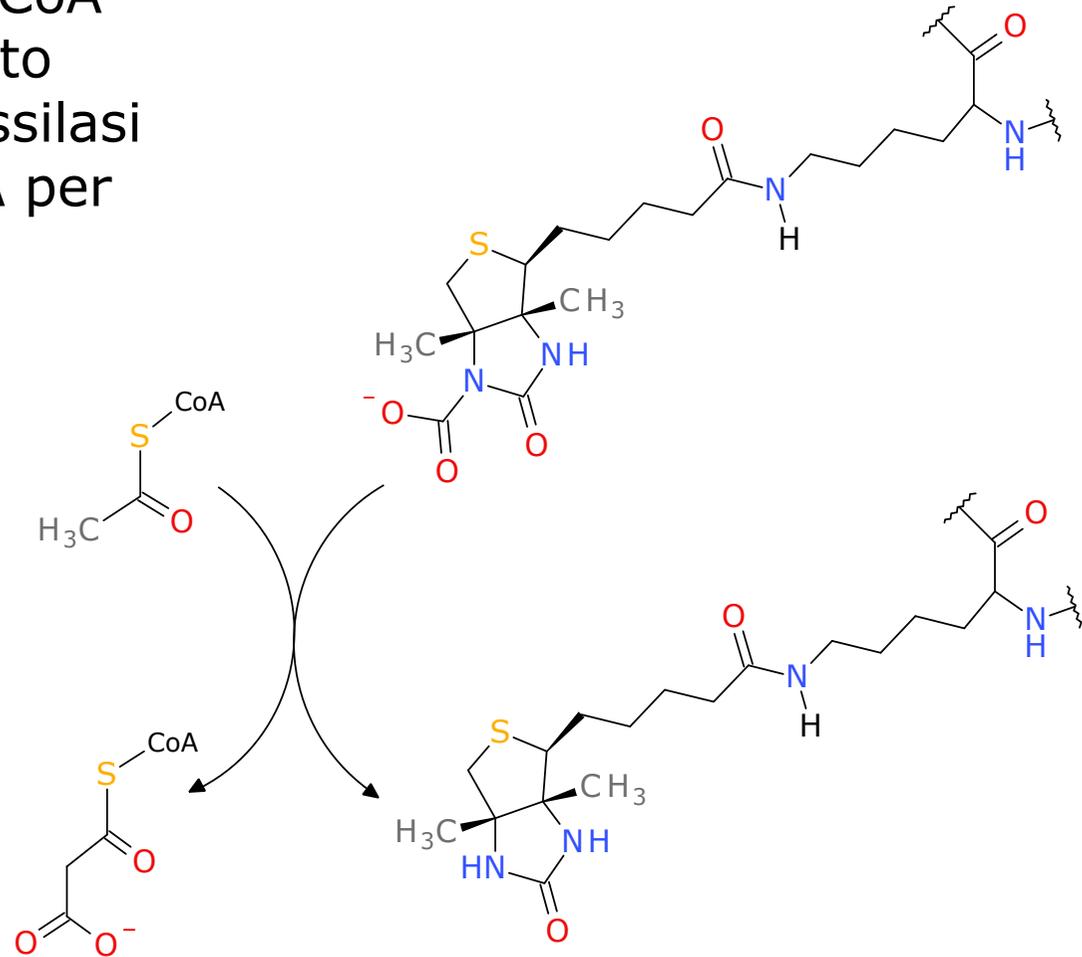
# Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Il lungo braccio flessibile permette il movimento della biotina tra il sito di carbossilazione e il sito di decarbossilazione e formazione del malonil-CoA.
- La carbossilazione avviene ad opera di carbossifosfato che si forma nel sito di carbossilazione per reazione di ATP e bicarbonato.



# Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

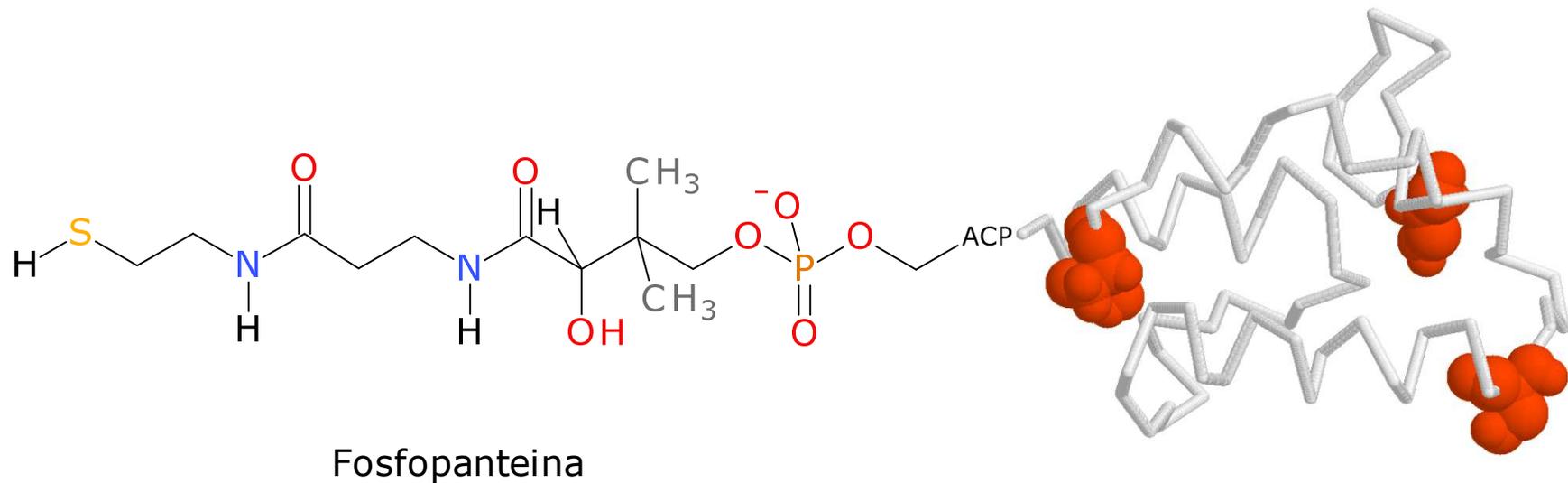
- La decarbossilazione e formazione di malonil-CoA avviene nel secondo sito della Acetil-CoA carbossilasi dove si lega acetil-CoA per formare malonil-CoA.



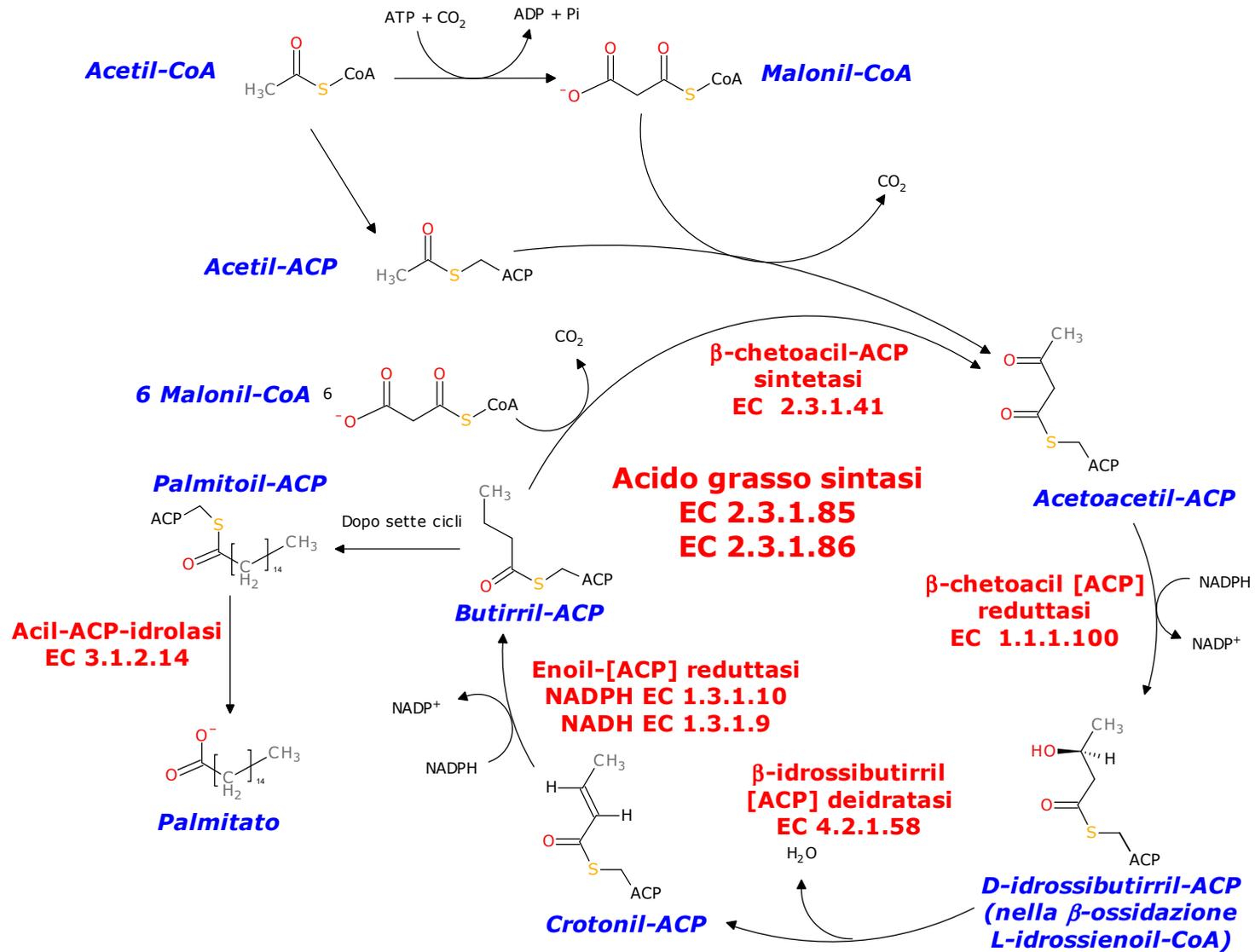


# Acyl Carrier Protein (ACP)

- Il legame avviene attraverso la Ser terminale che lega il gruppo prostetico:



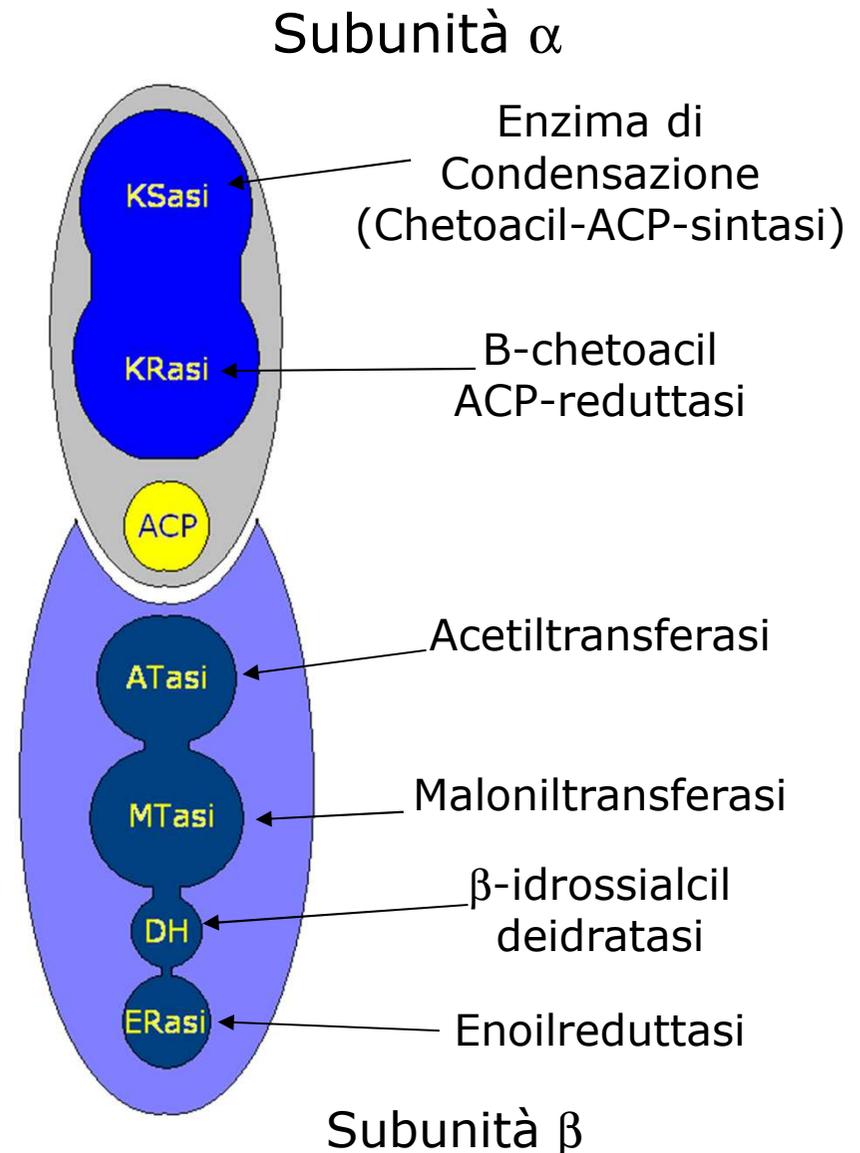
# Strategia



**INVERSO DELLA  $\beta$ -OSSIDAZIONE**

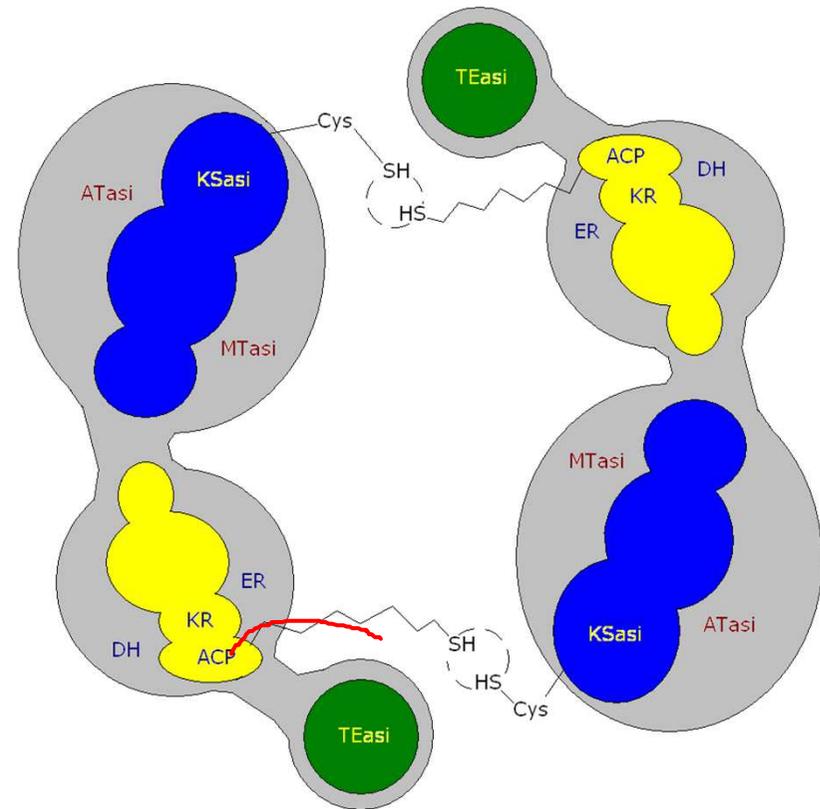
# Acido grasso sintasi

- Il meccanismo è lo stesso sia per gli organismi superiori che per i batteri che le piante,
- È diversa l'organizzazione degli enzimi:
  - Nel lievito e nelle piante il complesso acido grasso sintasi è un complesso enzimatico  $\alpha_6\beta_6$ .

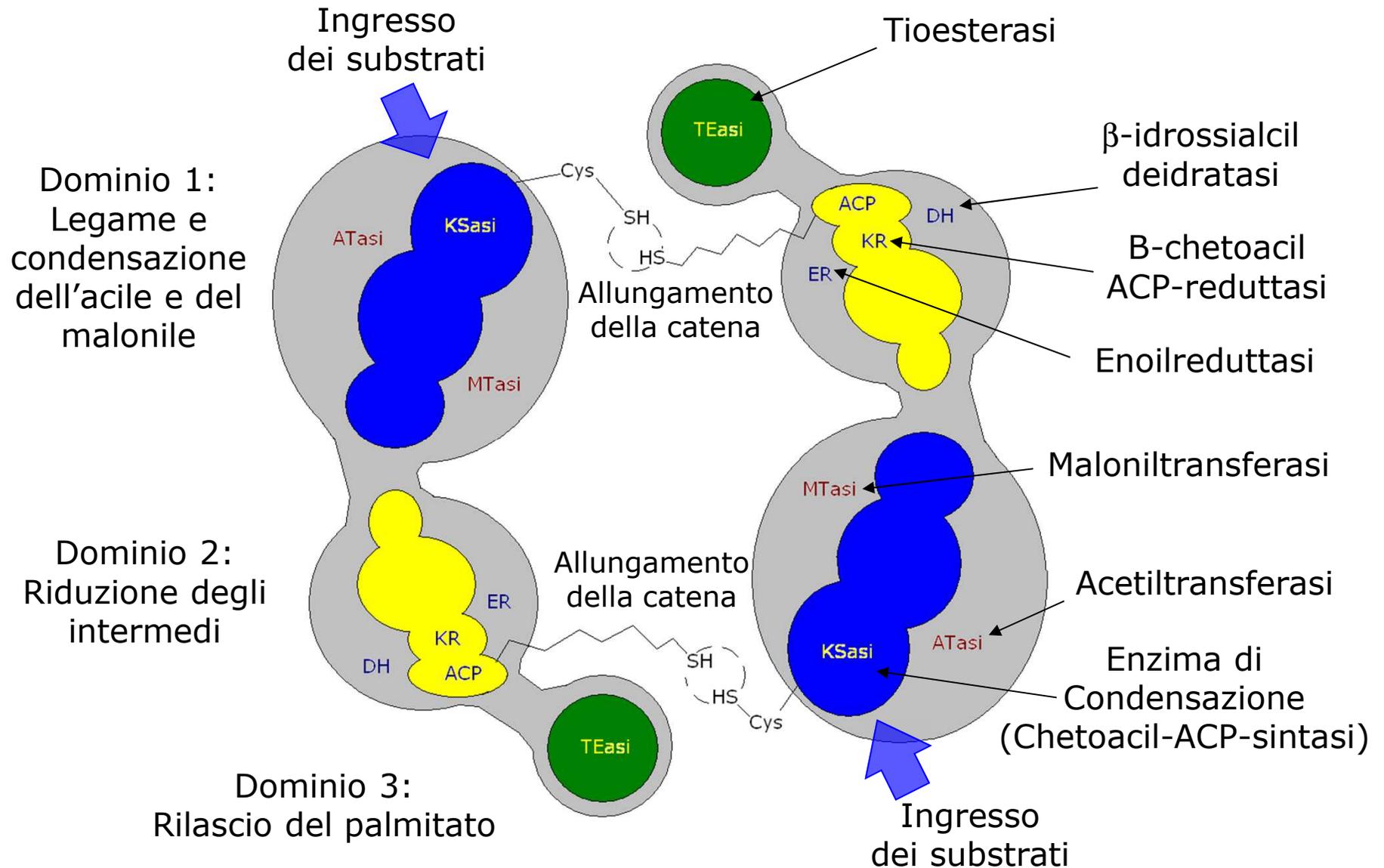


# Acido grasso sintasi

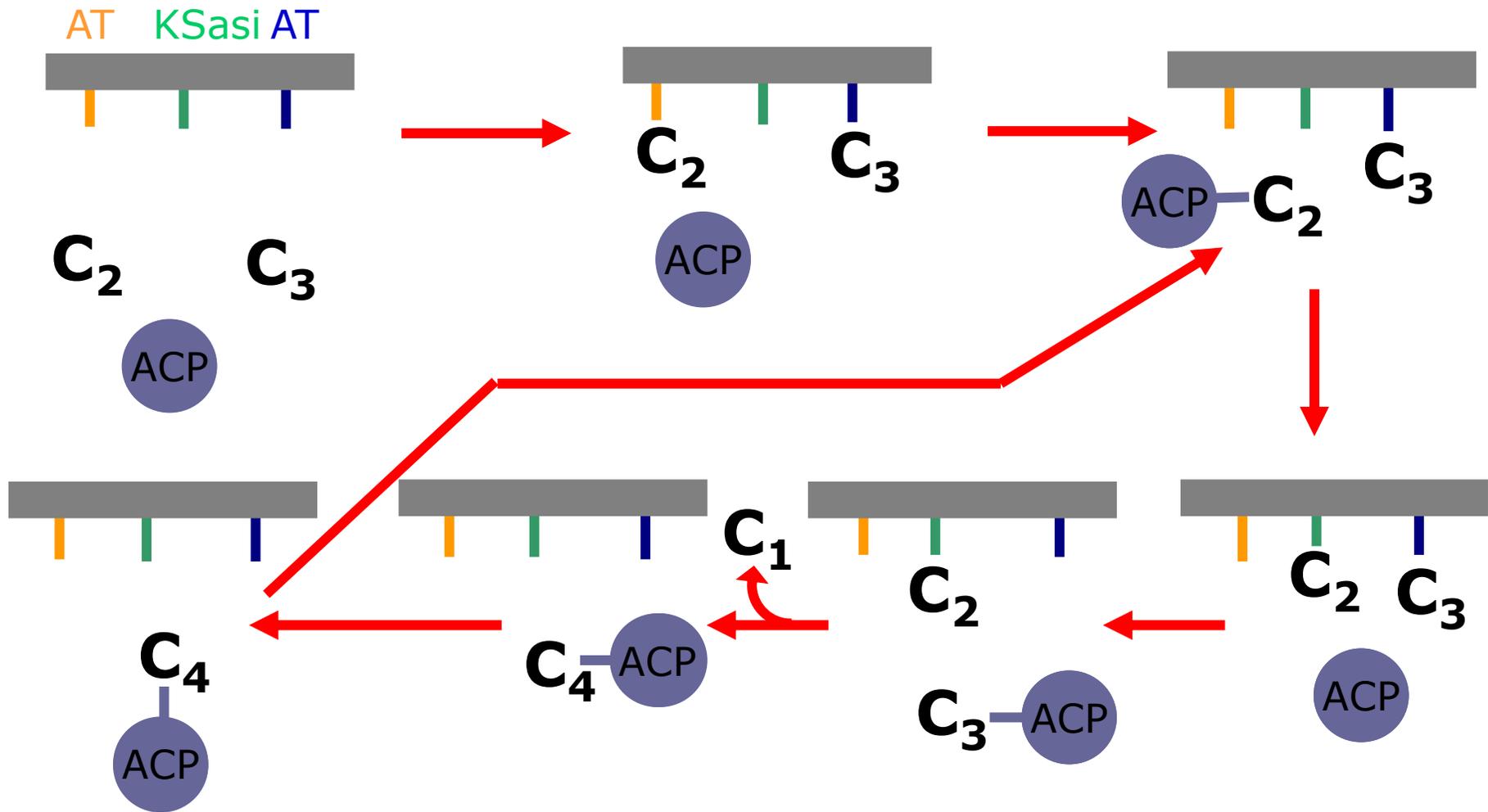
- Il meccanismo è lo stesso sia per gli organismi superiori che per i batteri che le piante,
- È diversa l'organizzazione degli enzimi:
  - Negli animali è un dimero nel quale ognuno dei monomeri contiene le attività enzimatiche della catena sintetica, i monomeri sono organizzati testa-coda in modo tale che il prodotto di una catena di reazioni entra nella successiva catena di reazioni



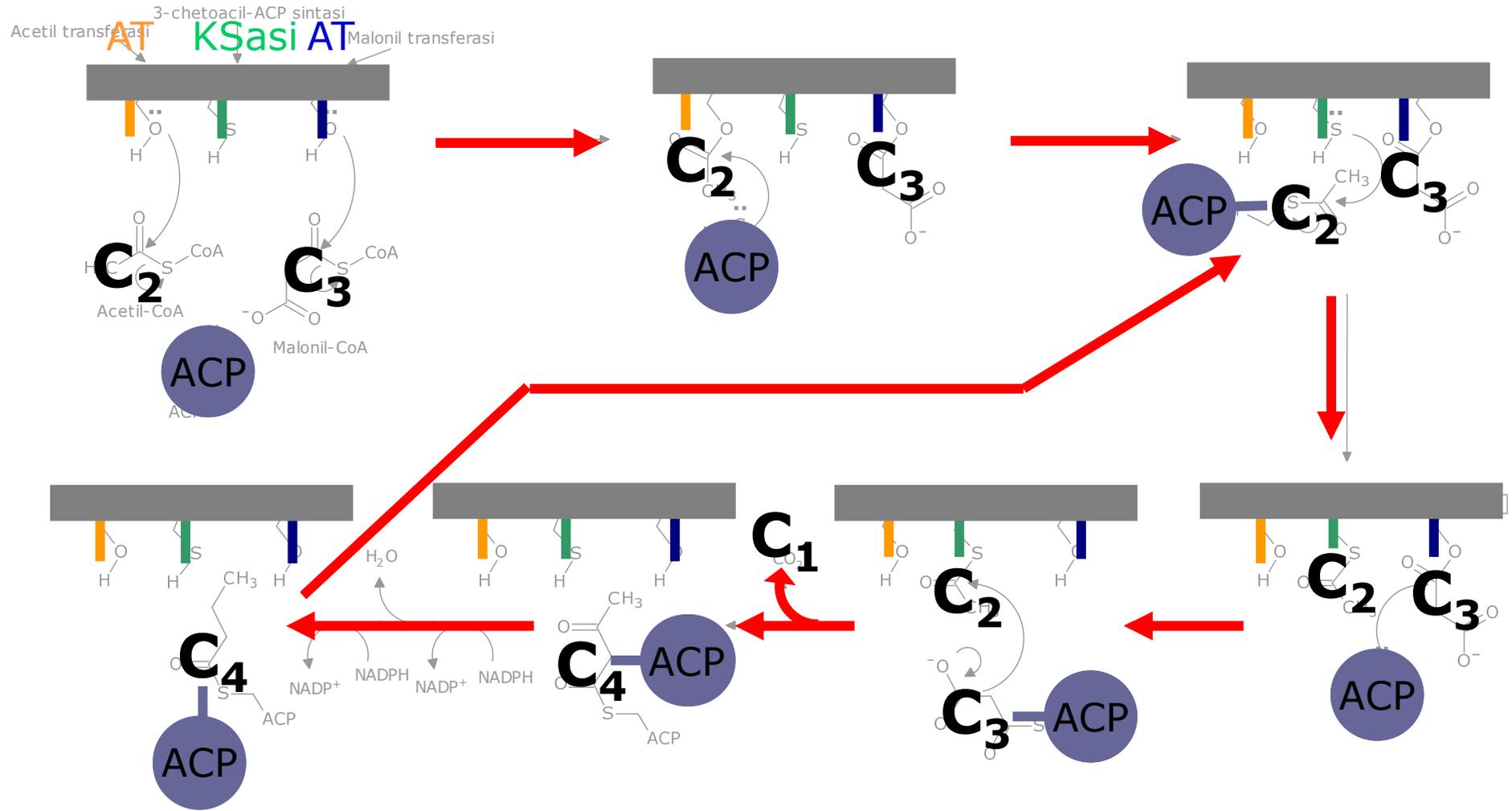
# Acido grasso sintasi



# Meccanismo



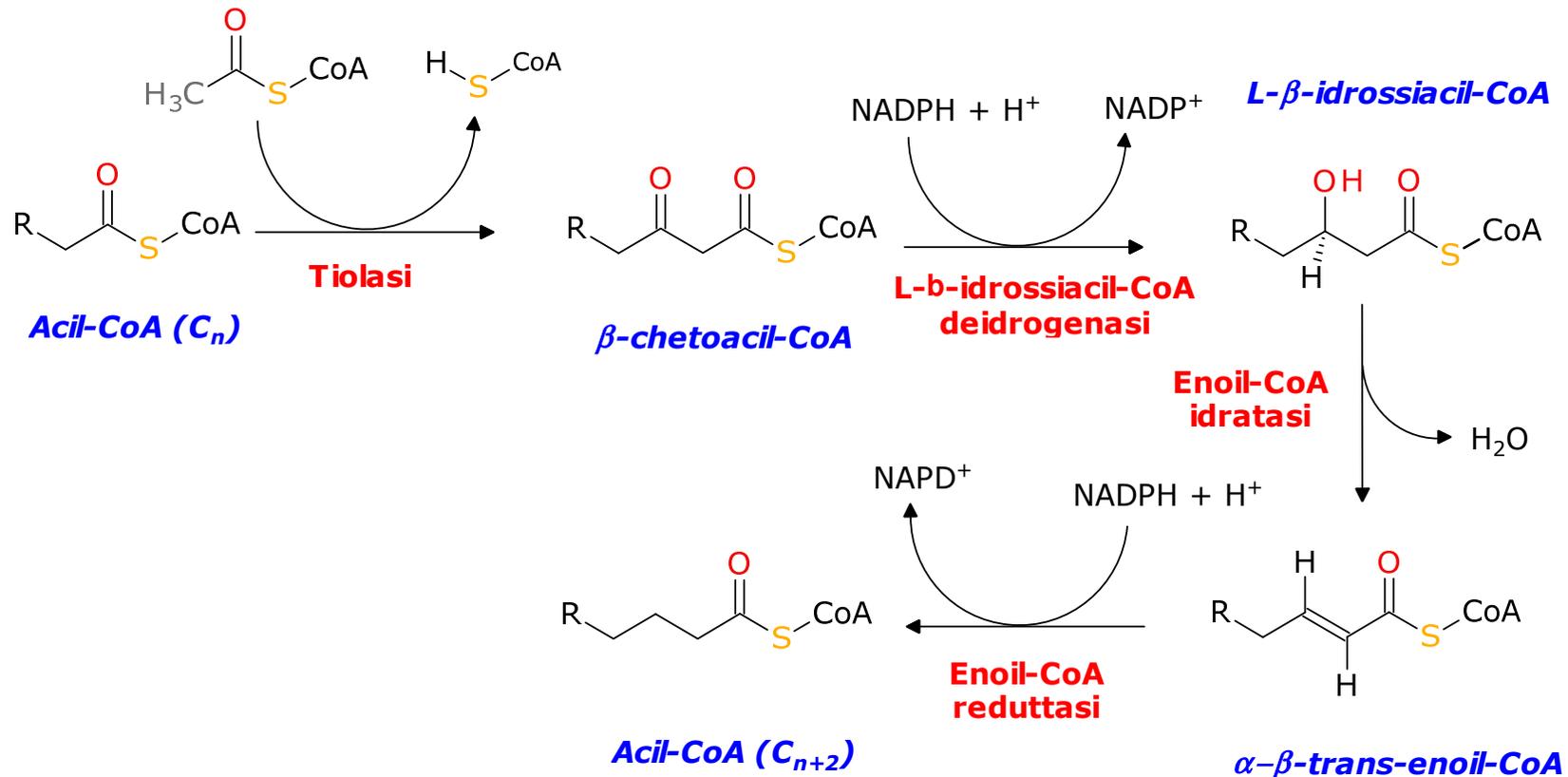
# Meccanismo





# Allungamento della catena

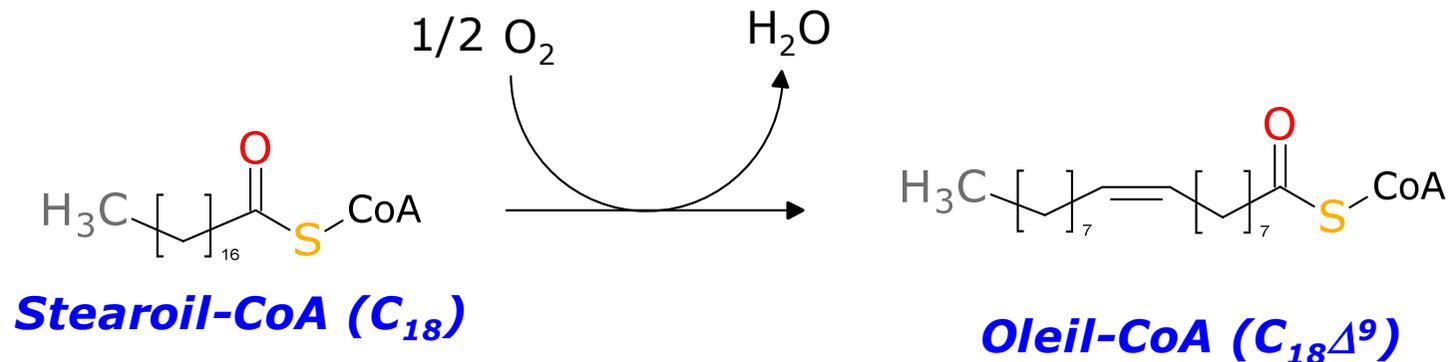
- L'allungamento della catena procede come inverso della  $\beta$ -ossidazione dell'acile attraverso legame con CoA.
- A differenza della  $\beta$ -ossidazione l'enoil-CoA reduttasi usa il NADPH invece del  $\text{FADH}_2$ .





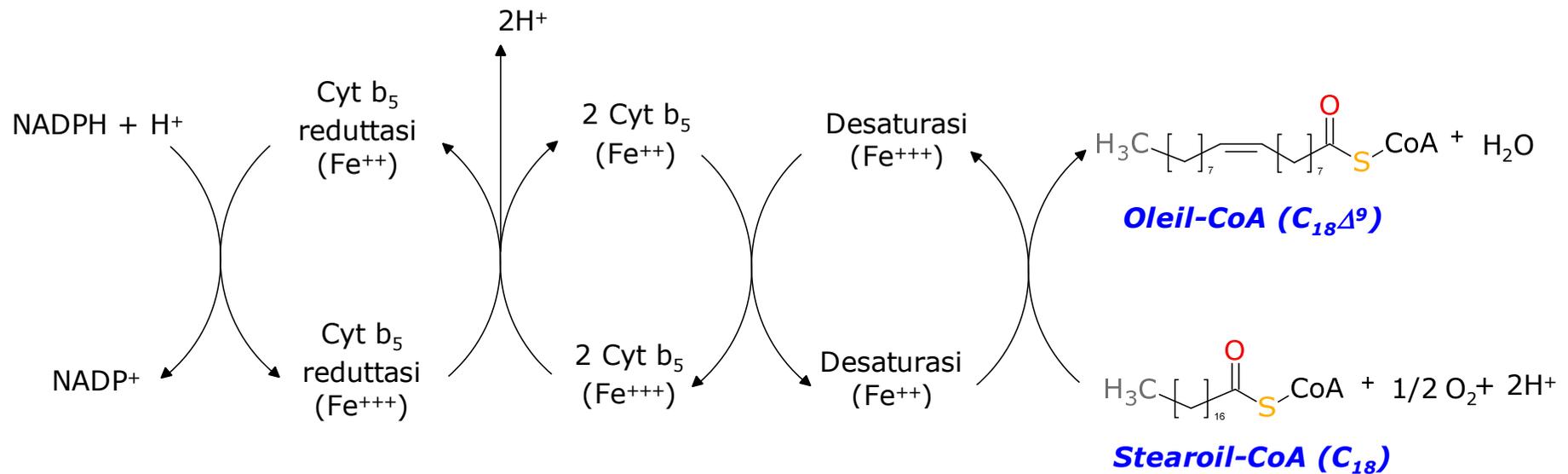
# Mono insaturazione

- La singola insaturazione viene inserita nella catena acilica nel processo di allungamento della catena del Acil-ACP.
- Nell'*E. Coli* agisce una  $\beta$ -idrossidecanoil-ACP idratasi che elimina una molecola d'acqua dal D- $\beta$ -idrossidecanoil-ACP intermedio.
- Negli eucarioti la reazione avviene attraverso un'ossidazione del prodotto finale (stearoil-CoA, C<sub>18</sub>) ad opera di O<sub>2</sub> nel reticolo endoplasmatico.



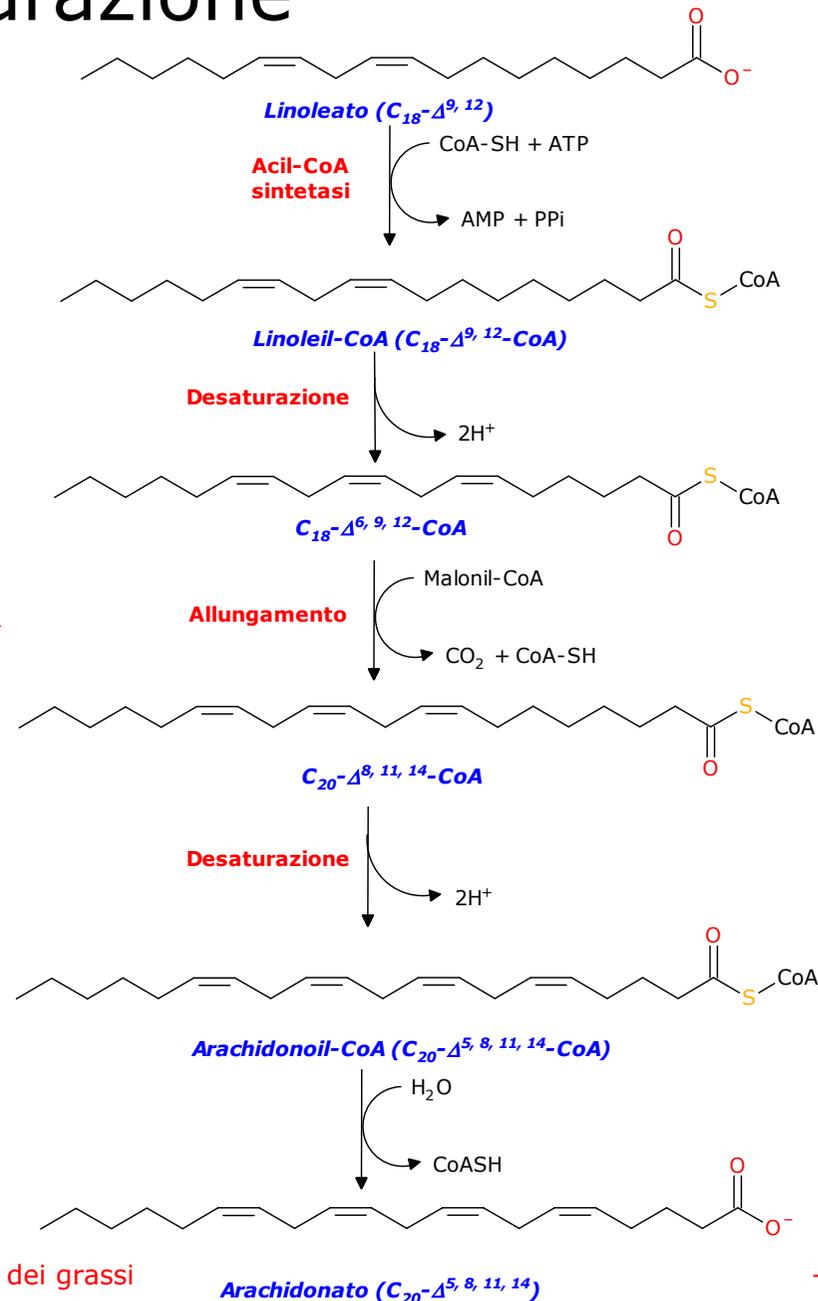
# Mono insaturazione

- La singola insaturazione viene inserita nella catena acilica nel processo di allungamento della catena del Acil-ACP.
- Nell'*E. Coli* agisce una  $\beta$ -idrossidecanoil-ACP idratasi che elimina una molecola d'acqua dal D- $\beta$ -idrossidecanoil-ACP intermedio.
- Negli eucarioti la reazione avviene attraverso un'ossidazione del prodotto finale (stearoil-CoA, C<sub>18</sub>) ad opera di O<sub>2</sub> nel reticolo endoplasmatico.



# Poli insaturazione

- La gestione degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) è diversa nei diversi organismi, quindi i processi sono diversi a seconda dell'organismo.
- Nei mammiferi: 

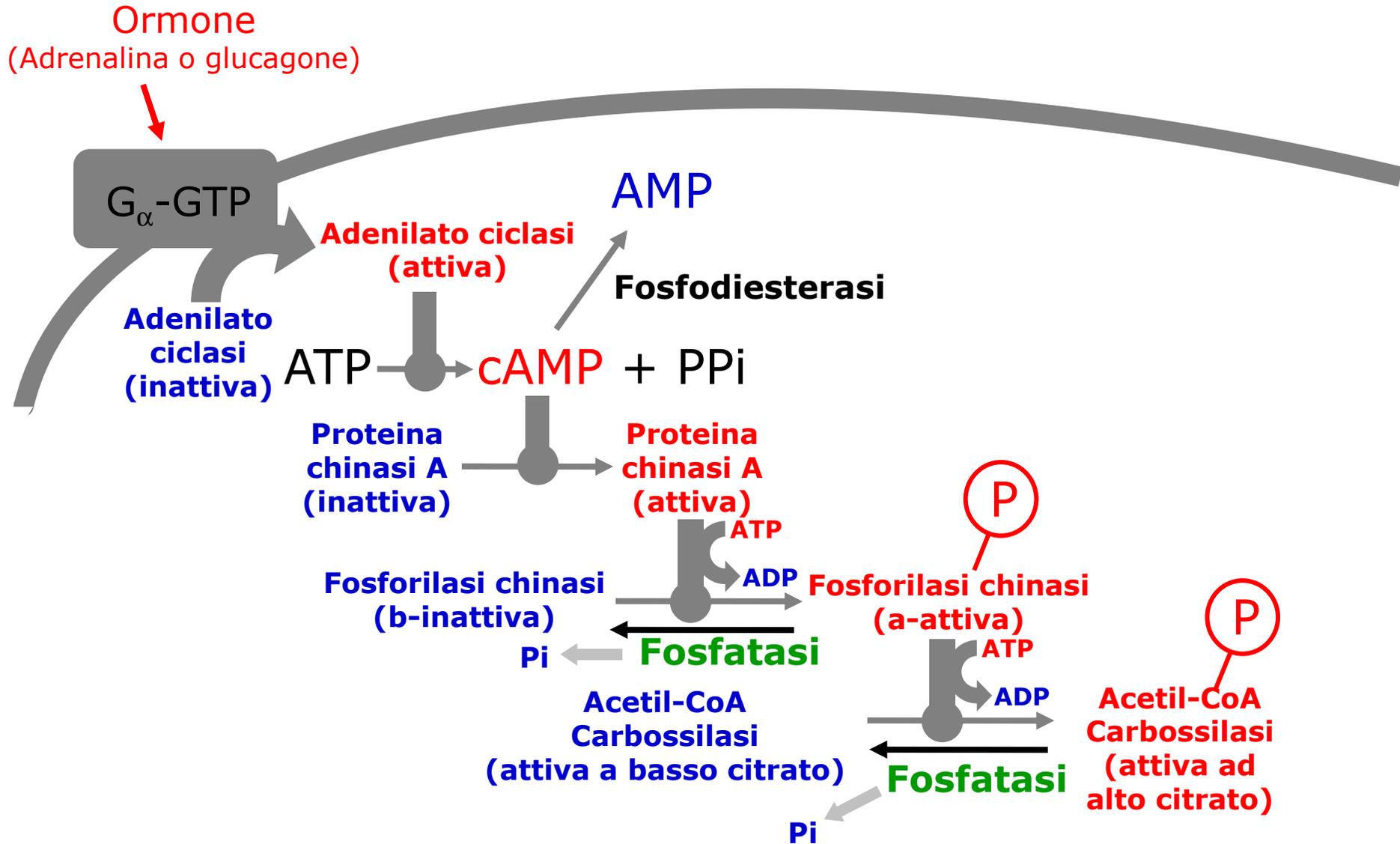


# Controllo e regolazione della biosintesi

- L'acetil-CoA ha un ruolo centrale della regolazione del metabolismo degli acidi grassi e dei glucidi.
- L'acetil-CoA carbossilasi è regolata allostericamente dal citrato (attivatore) e dagli acil-CoA (inibitore).
- Il malonil-CoA agisce invece come inibitore del trasporto di Acil-CoA all'interno dei mitocondri a livello della formazione dell'acil-carnitina.
- Vi è poi un azione di controllo a livello di interazione tra gli organi mediata dagli ormoni attraverso le cascate enzimatiche attivate dal cAMP.



# Controllo e regolazione della biosintesi



# Metabolismo dei grassi

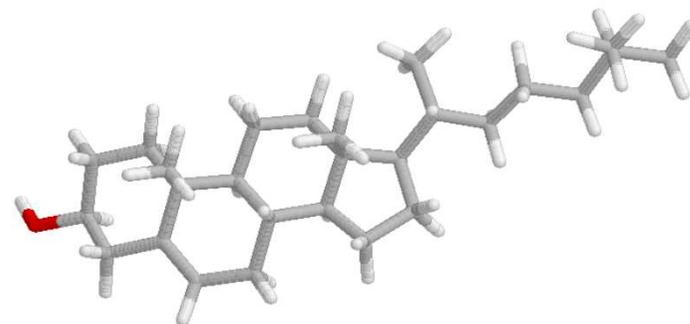
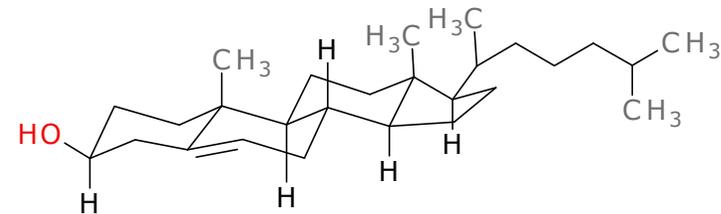
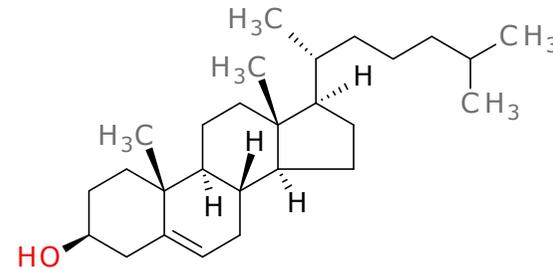
- Demolizione dei trigliceridi
- Catabolismo degli acidi grassi
- **Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
- Trasporto dei lipidi

# Lipidi

- Semplici
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- Complessi
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

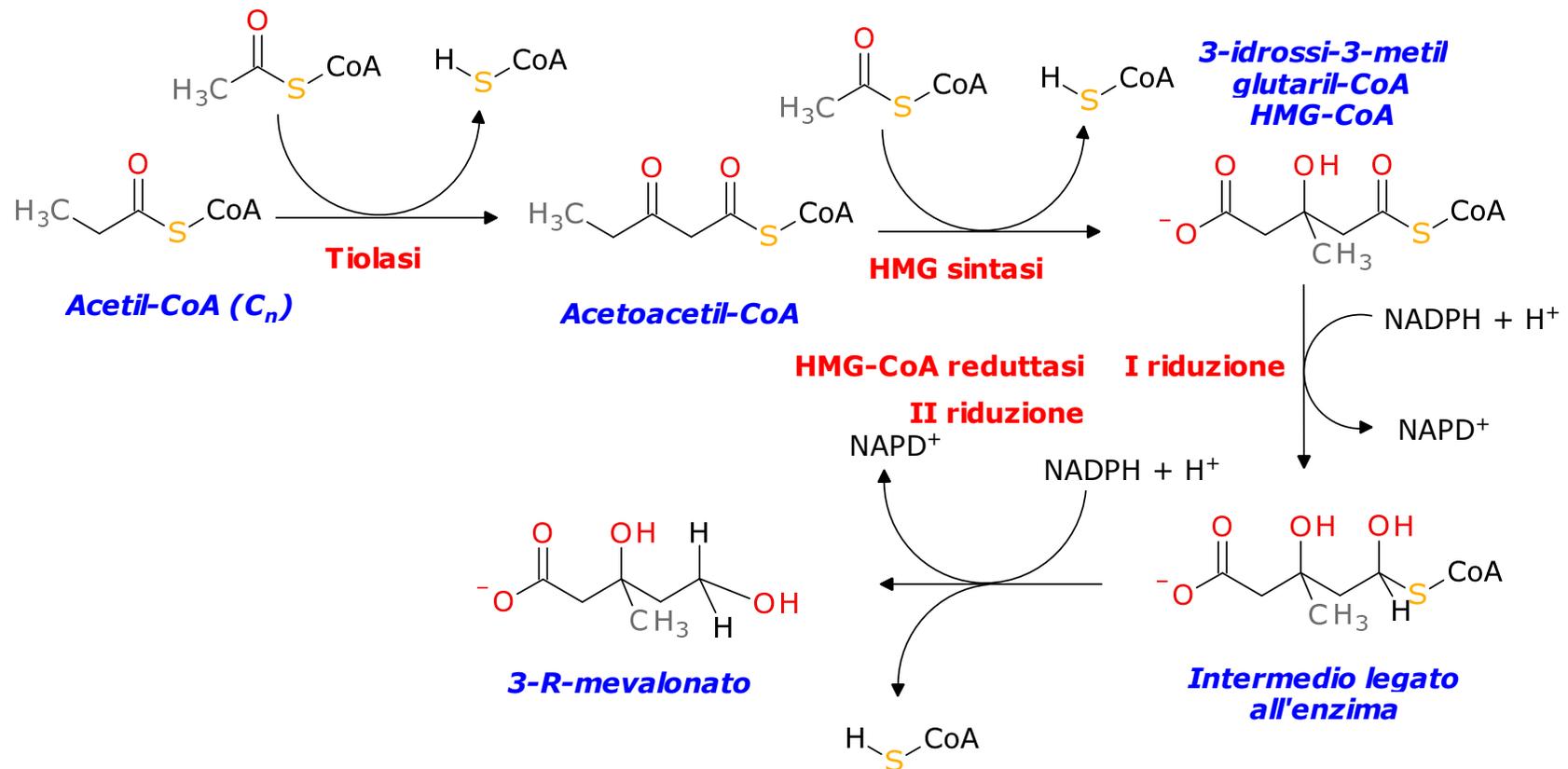
# Colesterolo

- Il colesterolo appartiene alla famiglia degli steroidi,
- È un componente fondamentale delle membrane biologiche,
- È il precursore nella sintesi degli acidi biliari (acido colico, acido taurocolico, acido glicocolico) e della sintesi degli ormoni steroidei (testosterone, estradiolo, progesterone) e della vitamina D<sub>3</sub>.
- Viene sintetizzato prevalentemente nelle cellule epatiche a partire da acetyl-CoA.



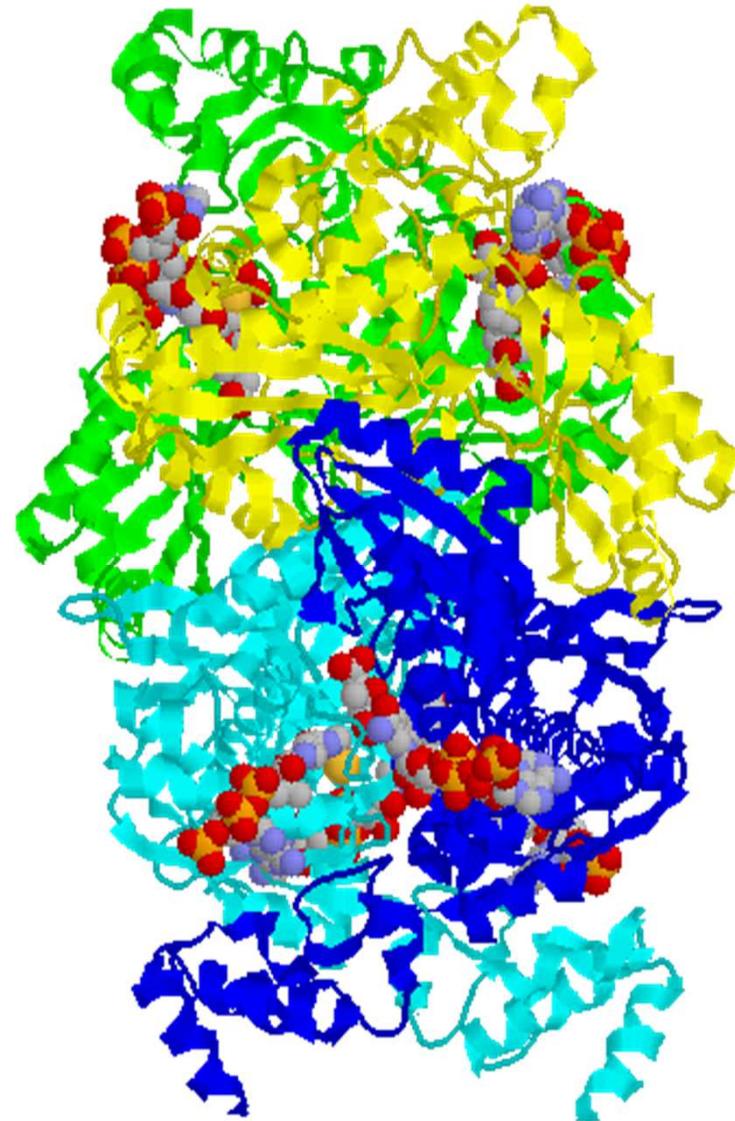
# Biosintesi del colesterolo

- Viene sintetizzato nelle cellule epatiche a partire da acetil-CoA per formare 3-R-mevalonato.



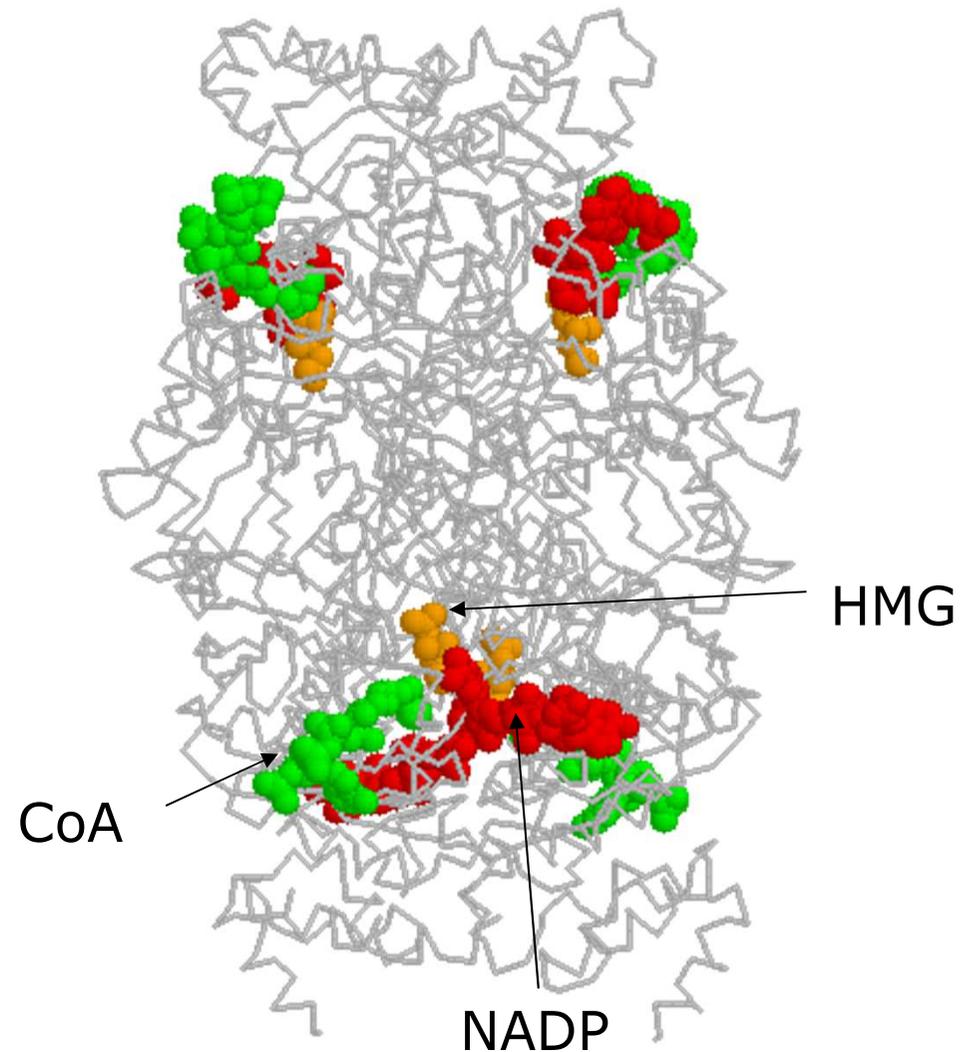
# HMG reduttasi EC 1.1.1.34

- È una glicoproteina di membrana del reticolo endoplasmatico,
- Il suo peso molecolare è di 97 kD,
- Il sito attivo è rivolto verso il citoplasma.
- È anch'essa regolata dal sistema protein chinasi.



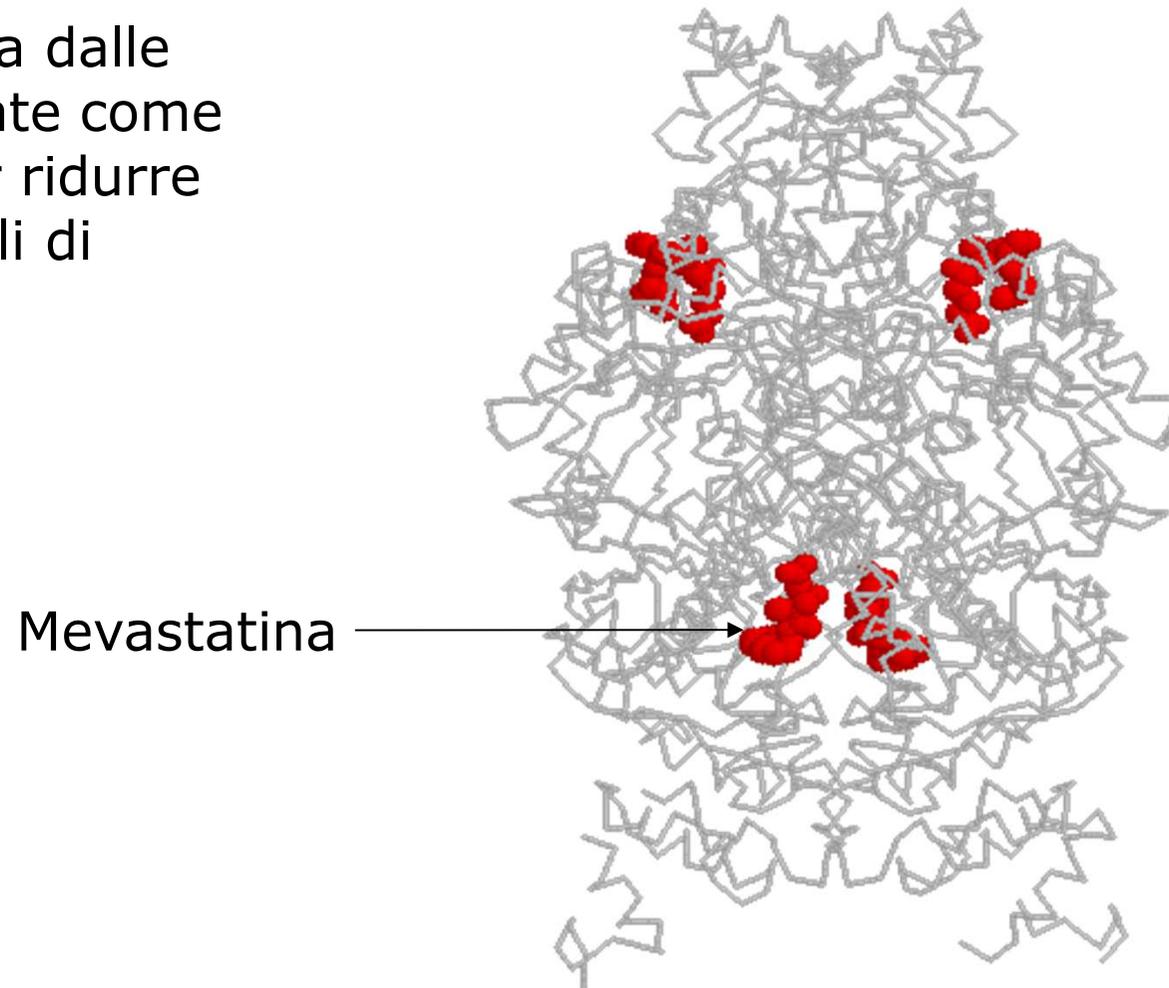
# HMG reduttasi EC 1.1.1.34

- È una glicoproteina di membrana del reticolo endoplasmatico,
- Il suo peso molecolare è di 97 kD,
- Il sito attivo è rivolto verso il citoplasma.
- È anch'essa regolata dal sistema protein chinasi.

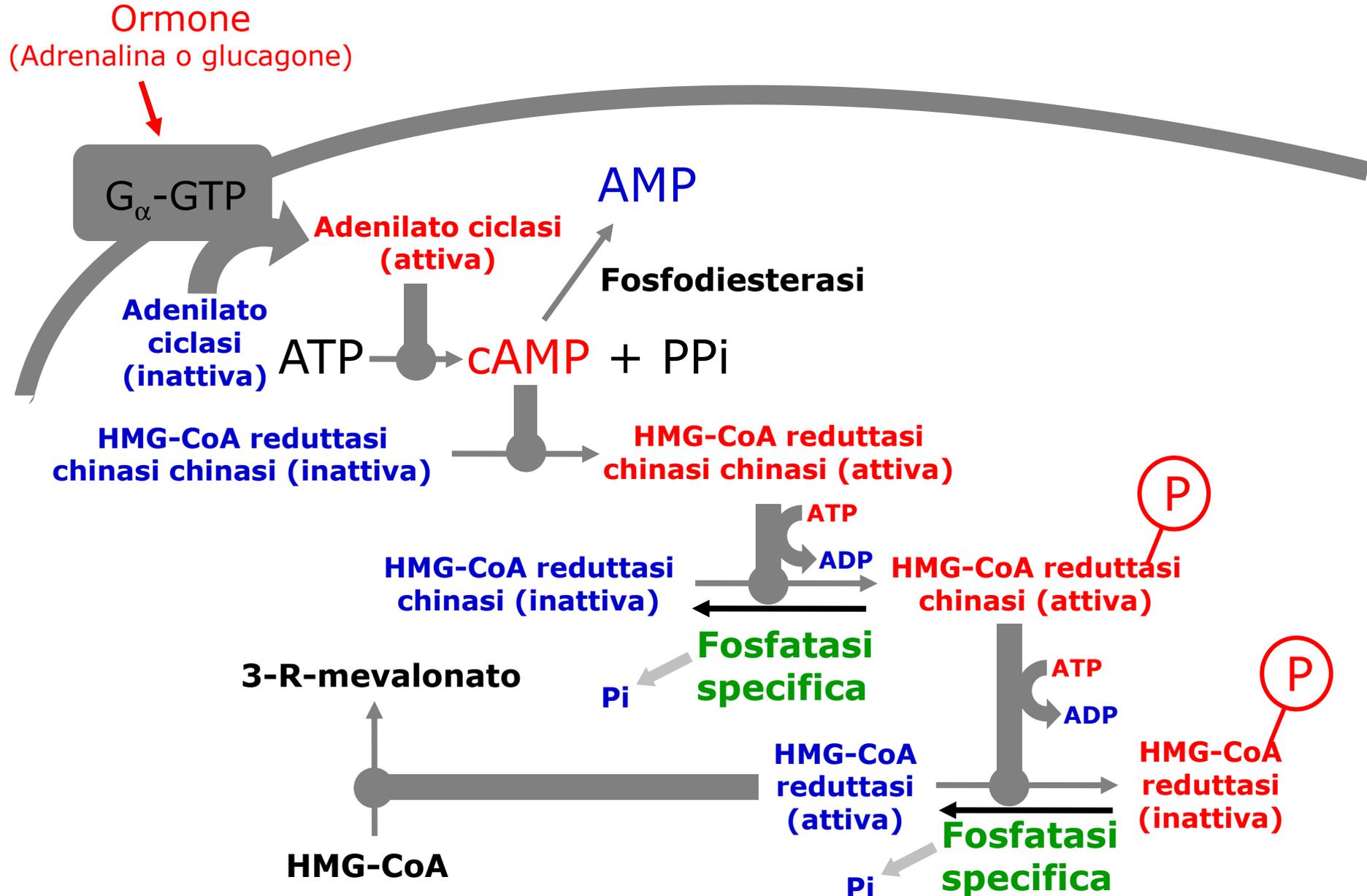


# HMG reduttasi EC 1.1.1.34

- Viene inibita dalle statine, usate come farmaci per ridurre elevati livelli di colesterolo.

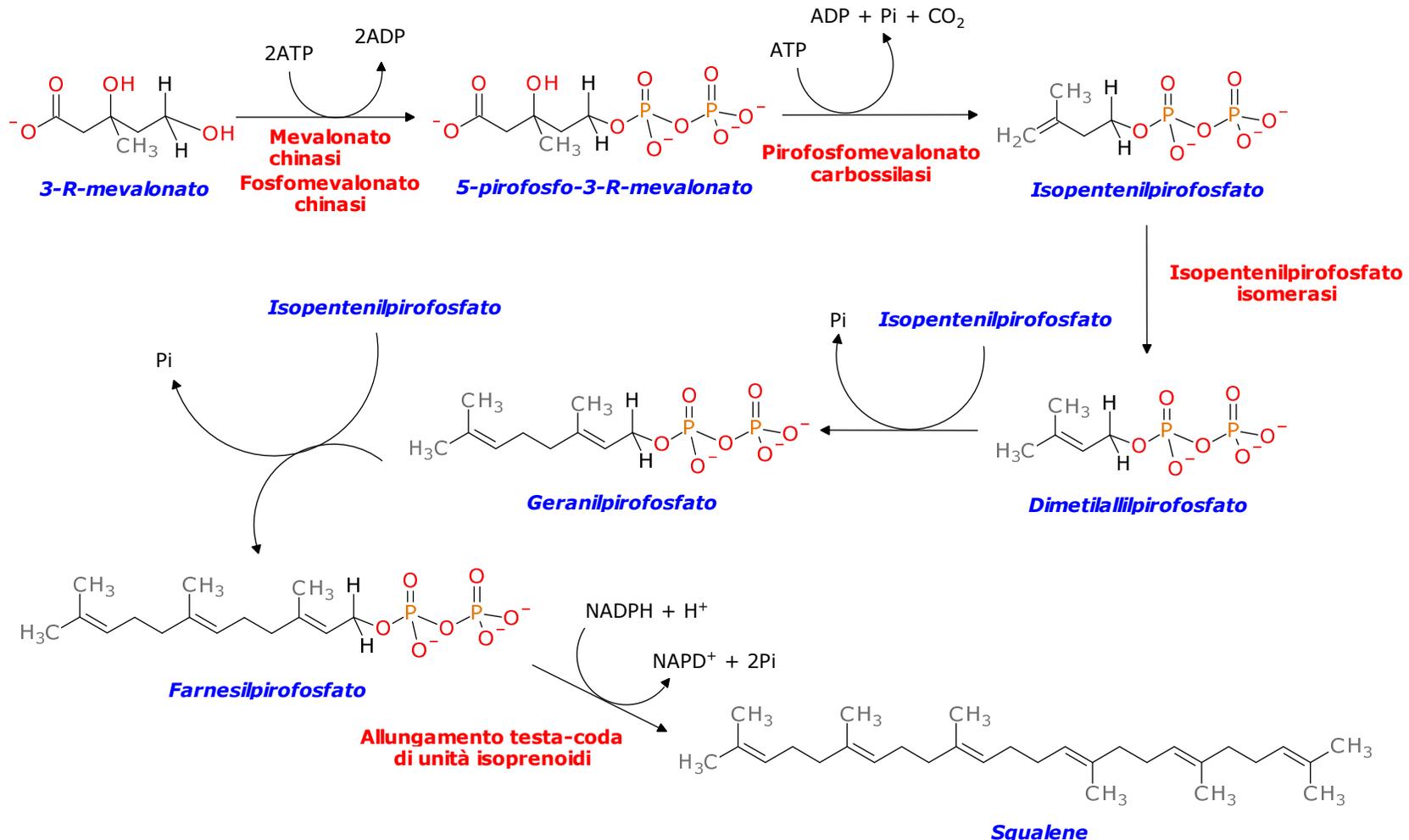


# Controllo e regolazione della biosintesi del colesterolo



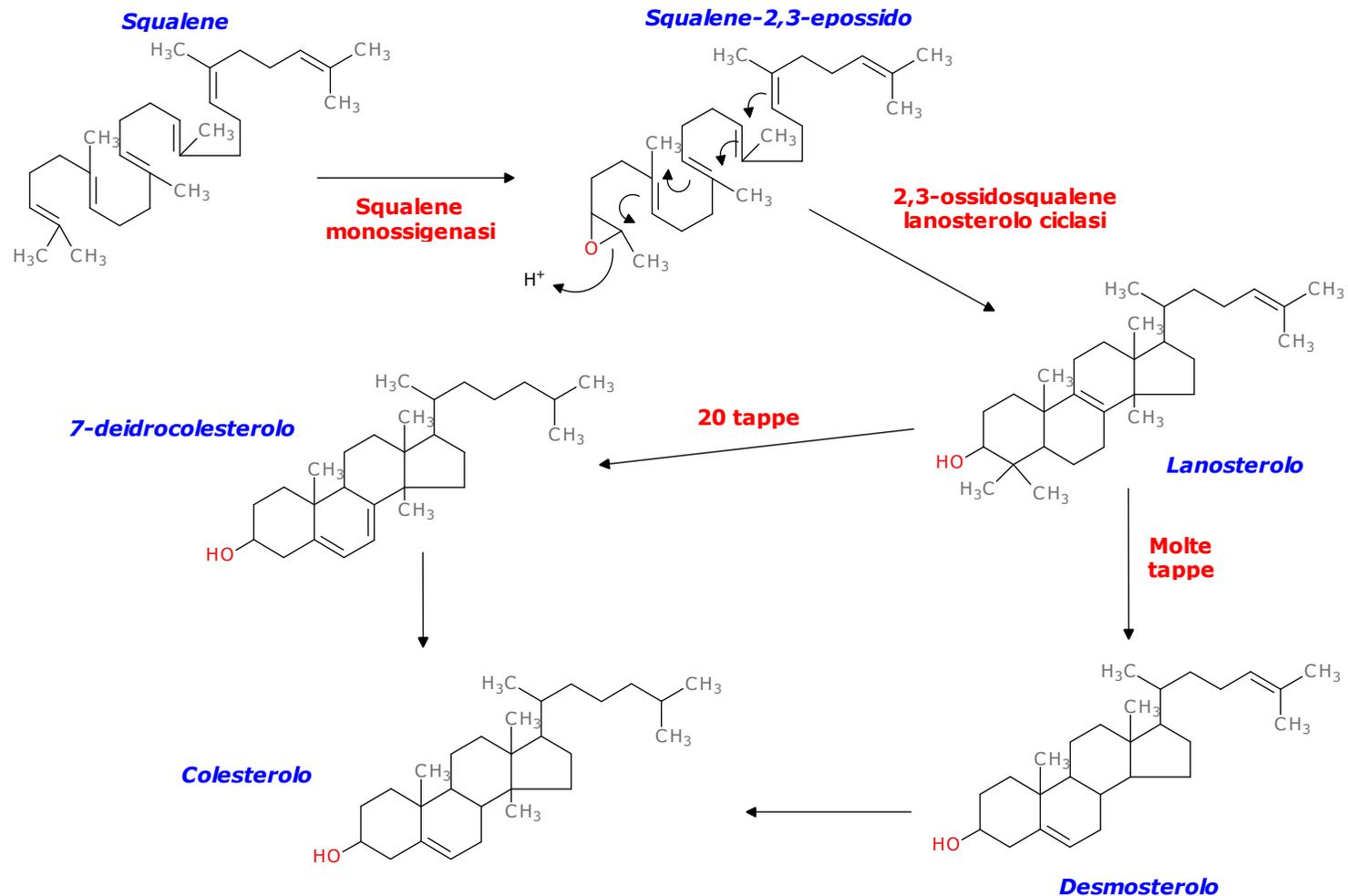
# Biosintesi del colesterolo

- Il mevalonato viene convertito in squalene attraverso l'allungamento con unità isoprenoidi.



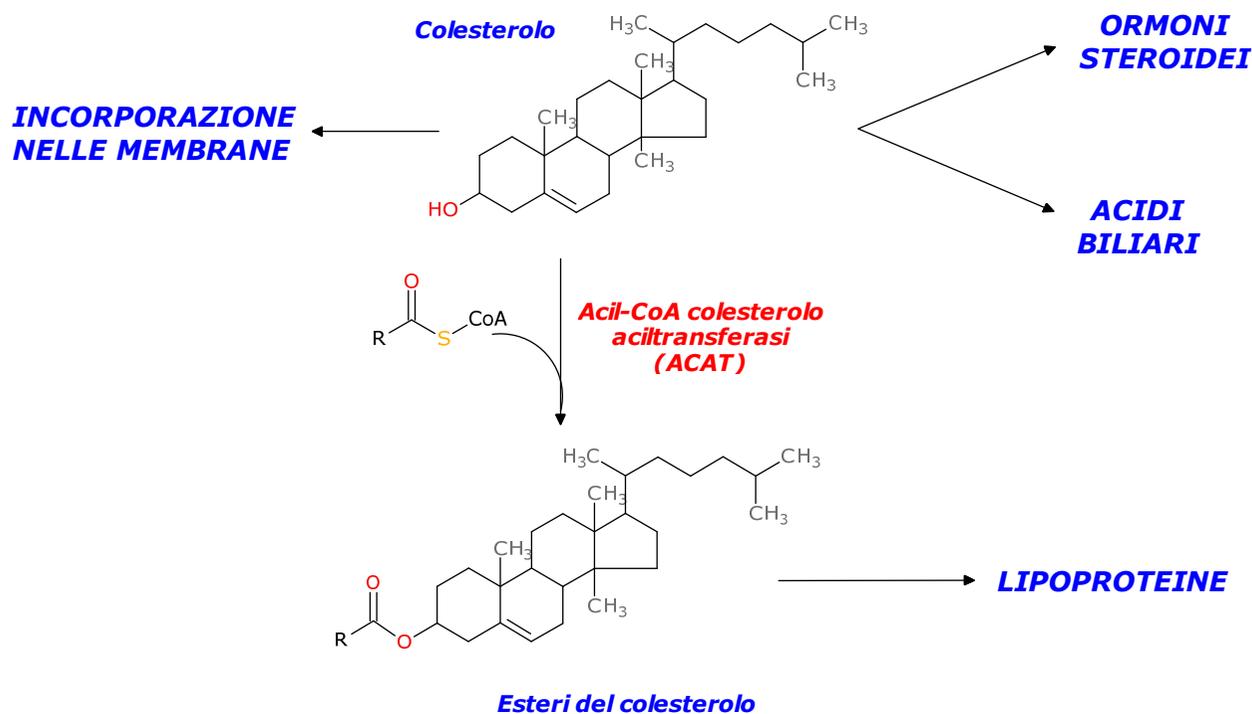
# Biosintesi del colesterolo

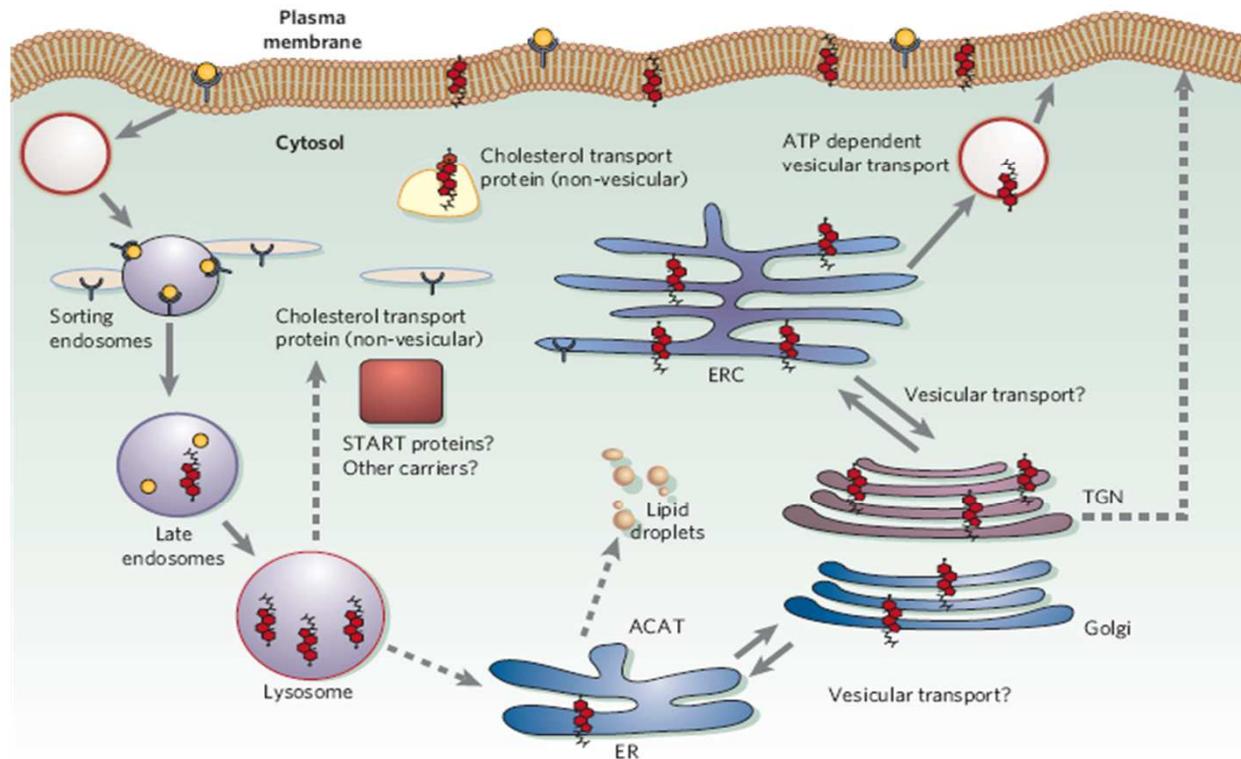
- Lo squalene viene convertito in colesterolo attraverso monossigenasi e ciclasti.



# Destino del colesterolo

- Il colesterolo può:
  - entrare nella costituzione delle membrane,
  - essere convertito in esteri del colesterolo e trasportato dalle lipoproteine alle cellule bersaglio
  - essere sorgente per la sintesi degli ormoni steroidei e gli acidi biliari.





**Figure 1 | Intracellular cholesterol transport.** LDL (yellow circles) carrying cholesterol and cholesterol esters bound to LDL receptors (light blue Y-shape) is internalized and transported to sorting endosomes and to late endosomes and lysosomes from which cholesterol can efflux to cellular compartments including the plasma membrane or the endoplasmic reticulum (ER). The LDL receptor recycles to the plasma membrane via the endocytic recycling compartment (ERC). Efflux from late endosomes and lysosomes is poorly characterized as indicated by the dashed lines. Cholesterol can move from the plasma membrane to the ERC by a non-vesicular, ATP-independent process. Recycling of cholesterol back to the plasma membrane occurs by non-vesicular transport and in membrane-recycling vesicles carrying other recycling membrane components. Newly synthesized cholesterol in the ER is mostly transported from the ER directly to the plasma membrane, bypassing the Golgi, but some follows the biosynthetic secretory pathway from the ER to the Golgi. Excess cholesterol in the ER becomes esterified by ACAT and stored in cytoplasmic lipid droplets. TGN, trans-Golgi network.

# Metabolismo dei grassi

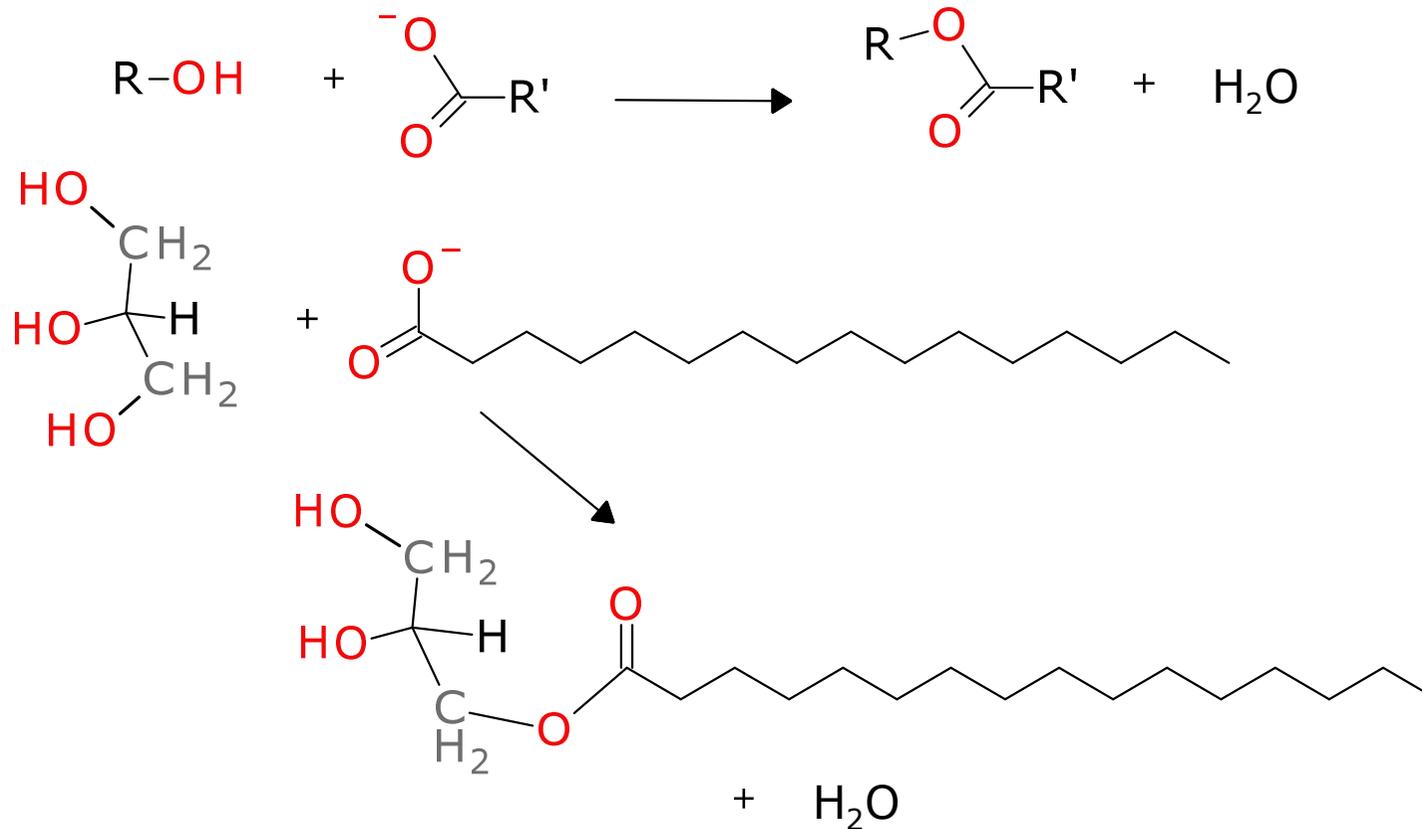
1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
- 3. Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# Lipidi

- Semplici
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- Complessi
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

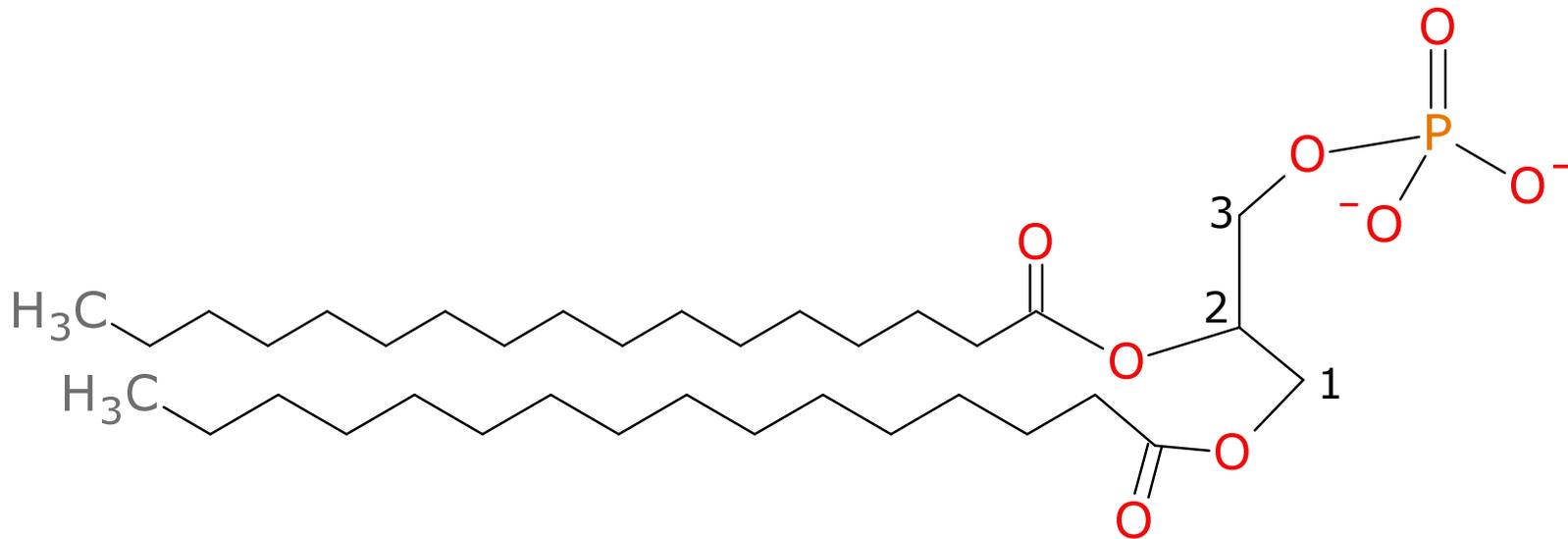
# Glicerofosfolipidi

- Sono esteri di acidi grassi e glicerolo



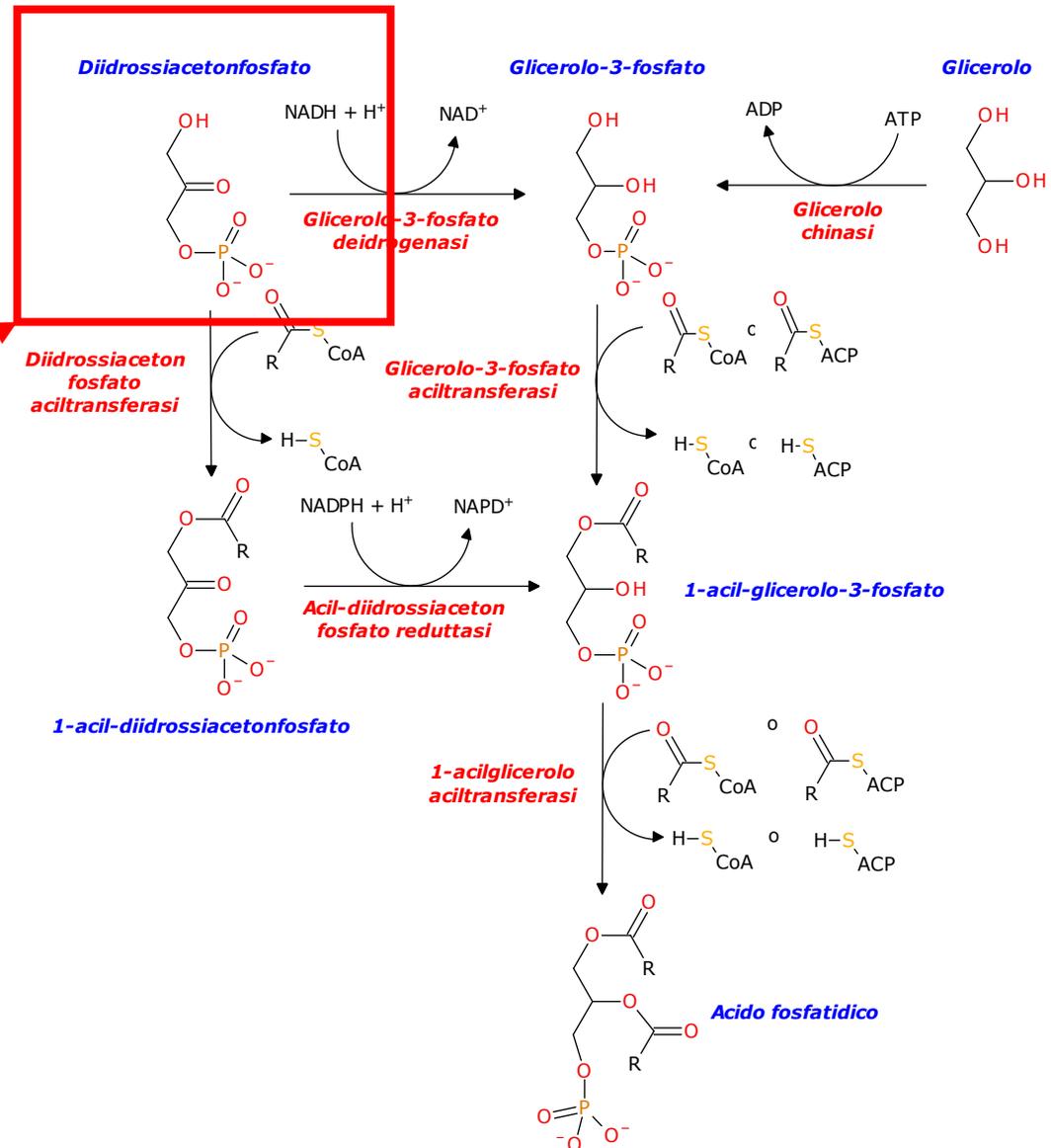
# Acido fosfatidico

- È il prototipo dei fosfolipidi,
- Si ottiene per esterificazione del glicerolo con due catene di acidi grassi (in C1 e C2) e di acido fosforico (in C3):



# Biosintesi dell'acido fosfatidico

- L'acido fosfatidico viene sintetizzato a partire da glicerolo-3-P e acil-ACP.
- Negli eucarioti la sorgente è il diidrossiacetonfosfato



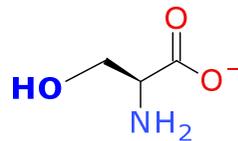
# Fosfolipidi

- Nei fosfolipidi la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con un alcool:

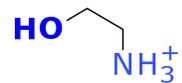
– Colina



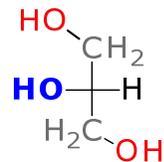
– Serina



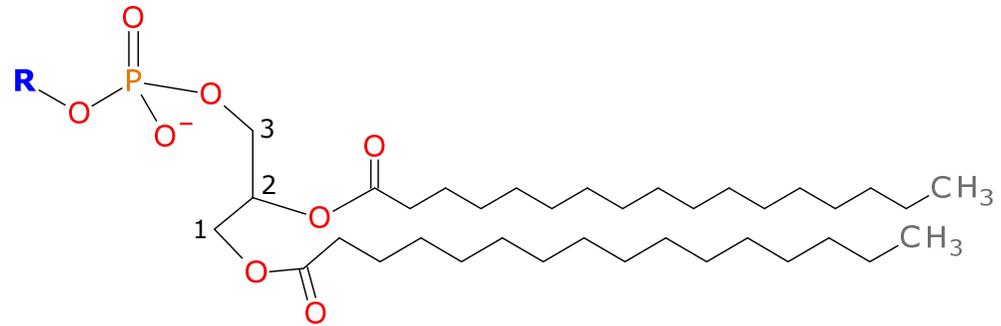
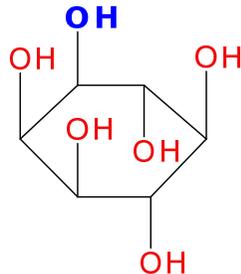
– Etanolamina



– Glicerolo

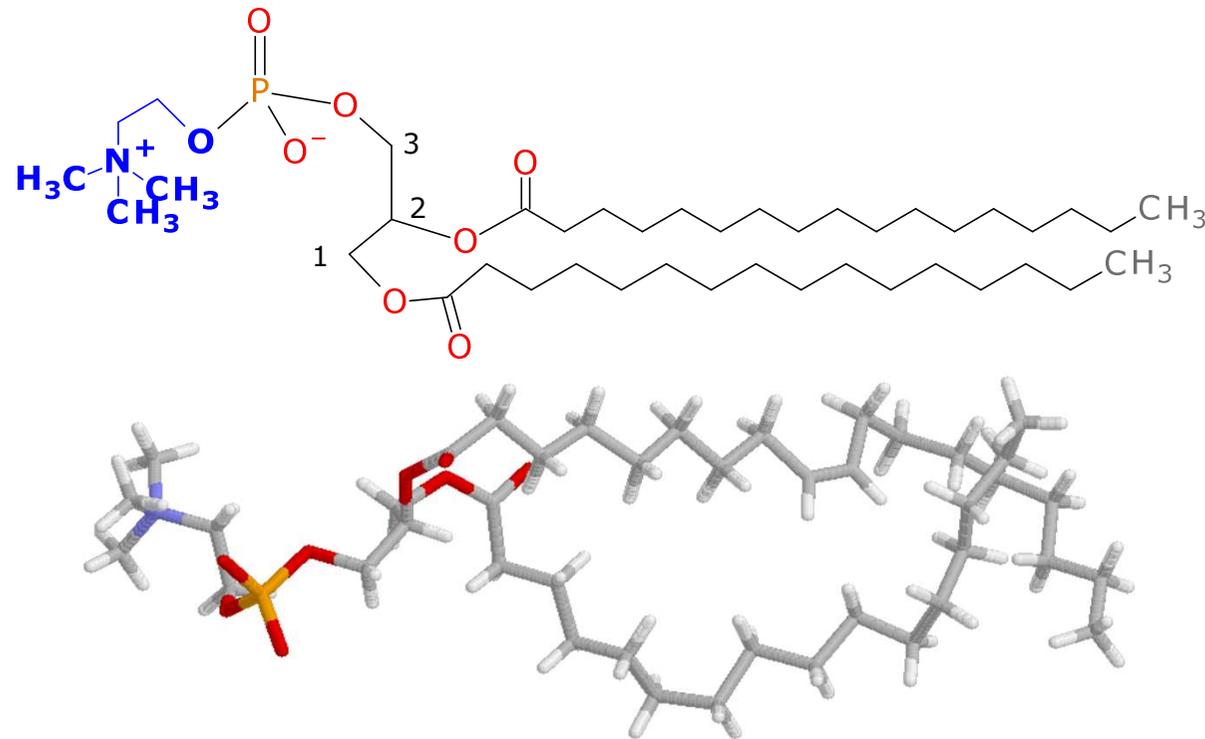


– Inositolo



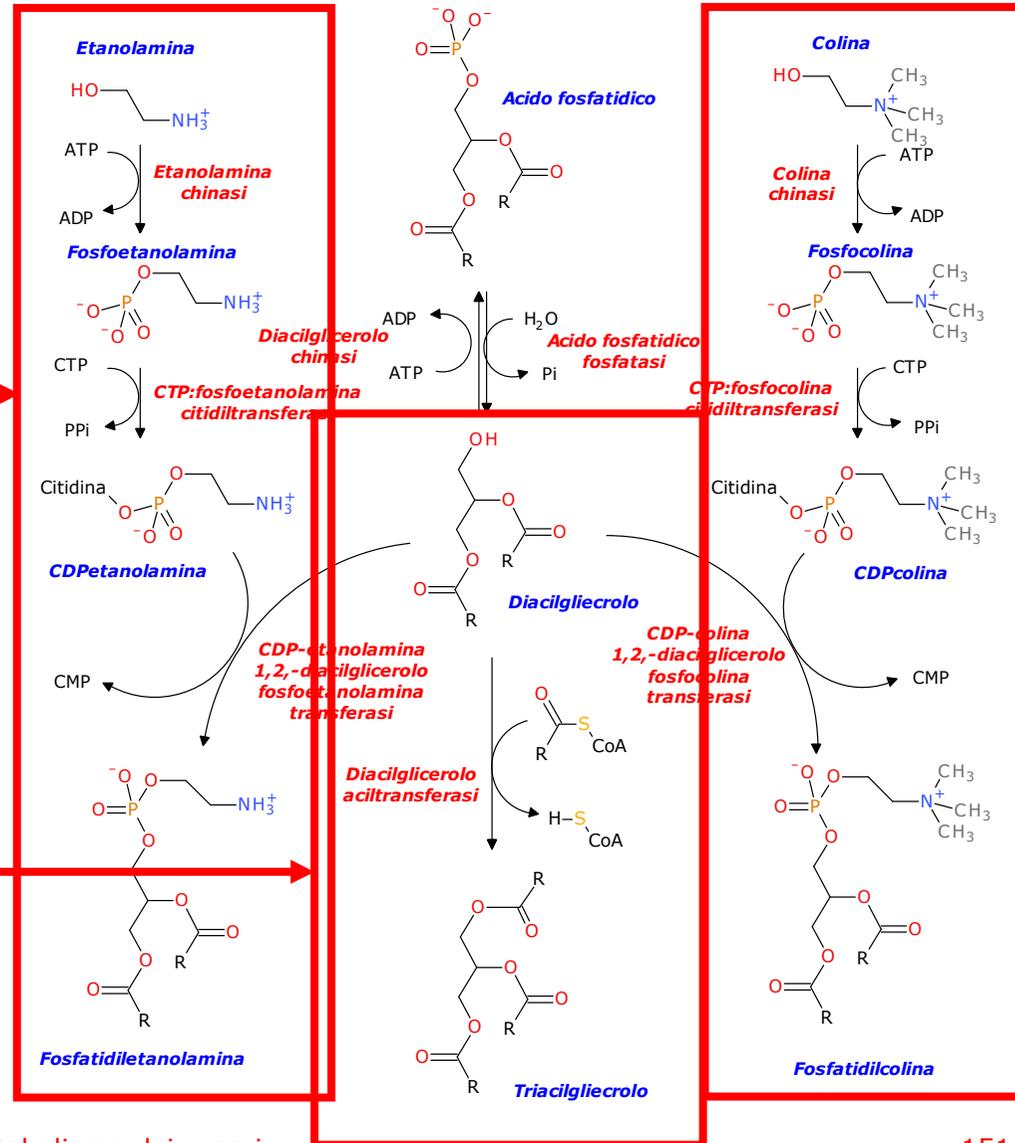
# Fosfatidilcolina

- Un esempio di glicerofosfolipide molto presente nelle membrane biologiche è la fosfatidilcolina dove la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con la **colina**.



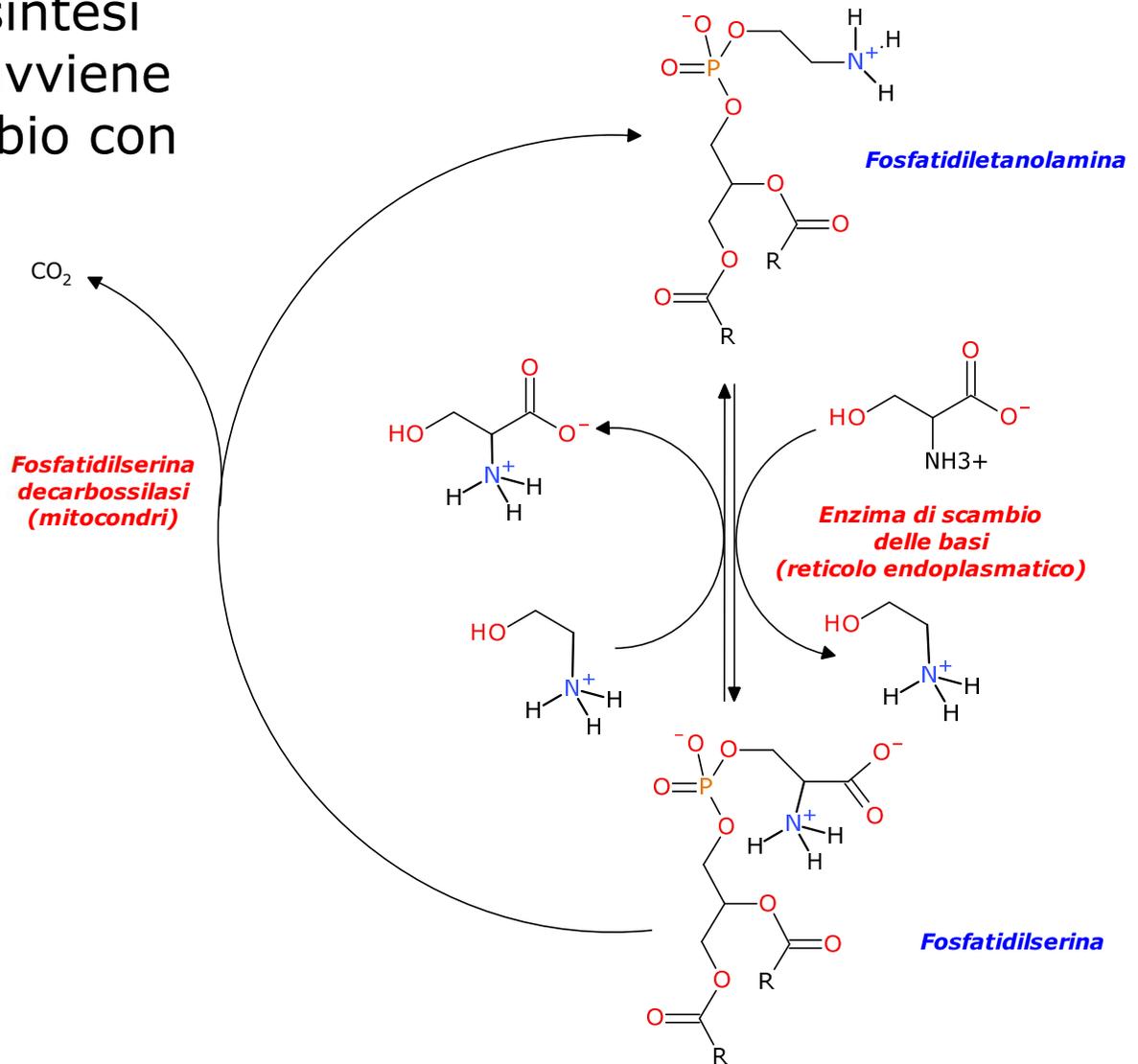
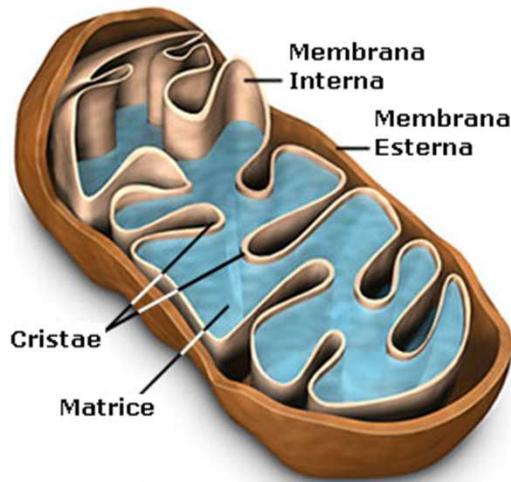
# Biosintesi di fosfolipidi

- Negli eucarioti i trigliceridi e i fosfolipidi provengono dall'acido fosfatidico.
- Il legame degli aminoalcoli al diacilglicerolo viene effettuato attivando gli aminoalcoli fosforilati con Citidina trifosfato (CTP).
- I triacilgliceroli si formano dal diacilglicerolo per trasferimento di un acile dal acil-CoA.



# Biosintesi di fosfatidilserina

- Nei mammiferi la sintesi di fosfatidilserina avviene attraverso lo scambio con etanolamina.



# Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

# Complessi lipoproteici

- I lipidi circolano negli organismi sottoforma di complessi lipoproteici:
- Gli acidi grassi sono coniugati con l'albumina
- I triacilgliceroli, i fosfolipidi, il colesterolo ed i suoi esteri sono trasportati come lipoproteine.

	<b>Densità (g/ml)</b>	<b>Diametro (nm)</b>
HDL (High Density Lipoprotein)	1.063-1.210	5-15
LDL (Low Density Lipoprotein)	1.019-1.063	18-28
IDL (Intermediate Density Lipoprotein)	1.006-1.019	25-50
VLDL (Very Low Density Lipoprotein)	0.950-1.006	30-80
Chilomicroni	< 0.950	100-500

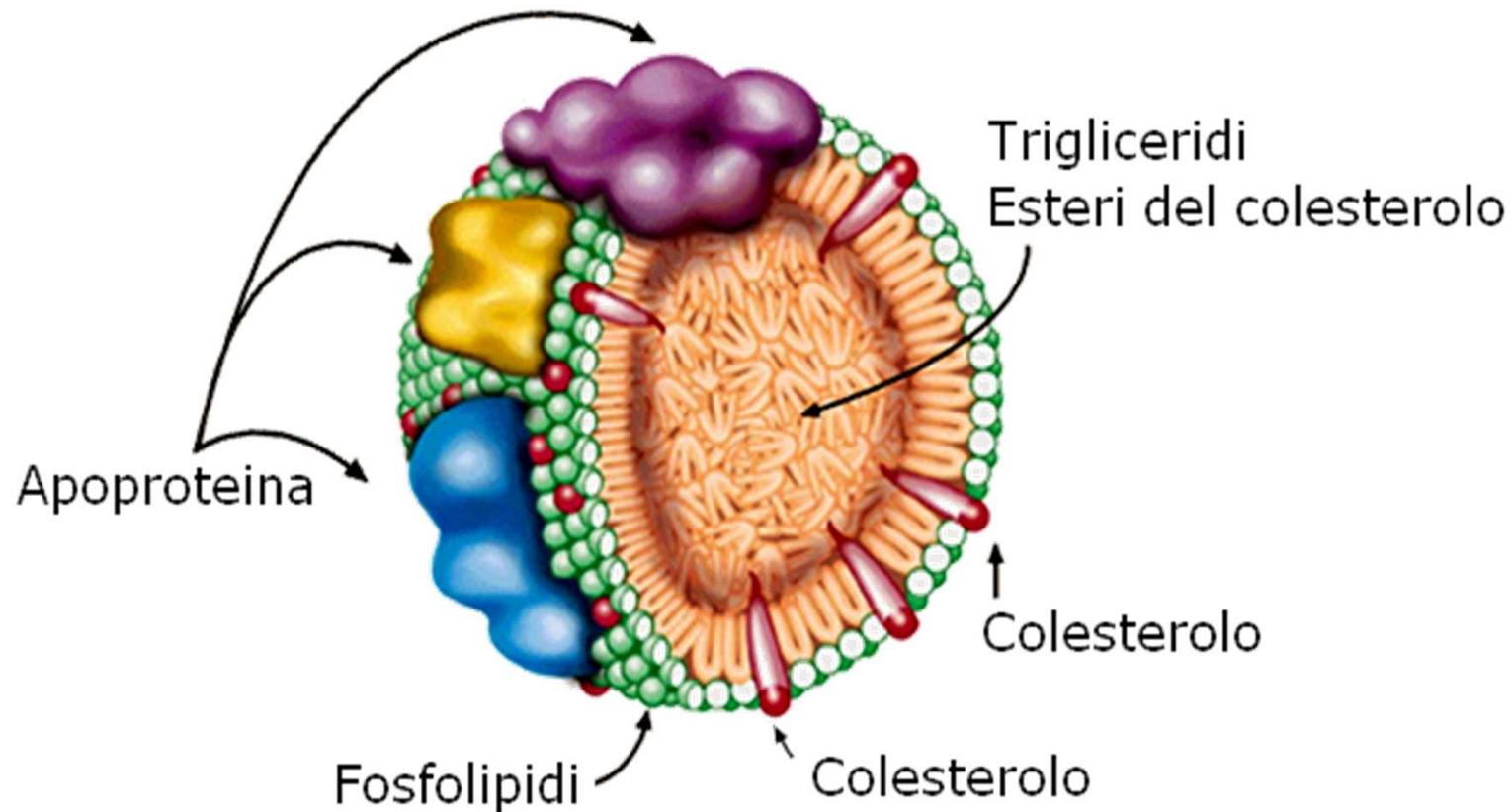
# Complessi lipoproteici

- I lipidi circolano negli organismi sottoforma di complessi lipoproteici:
- Gli acidi grassi sono coniugati con l'albumina
- I triacilgliceroli, i fosfolipidi, il colesterolo ed i suoi esteri sono trasportati come lipoproteine.

	Proteine	Colesterolo	Fosfolipidi	Triacilgliceroli
HDL (High Density Lipoprotein)				
LDL (Low Density Lipoprotein)				
IDL (Intermediate Density Lipoprotein)				
VLDL (Very Low Density Lipoprotein)				
Chilomicroni				

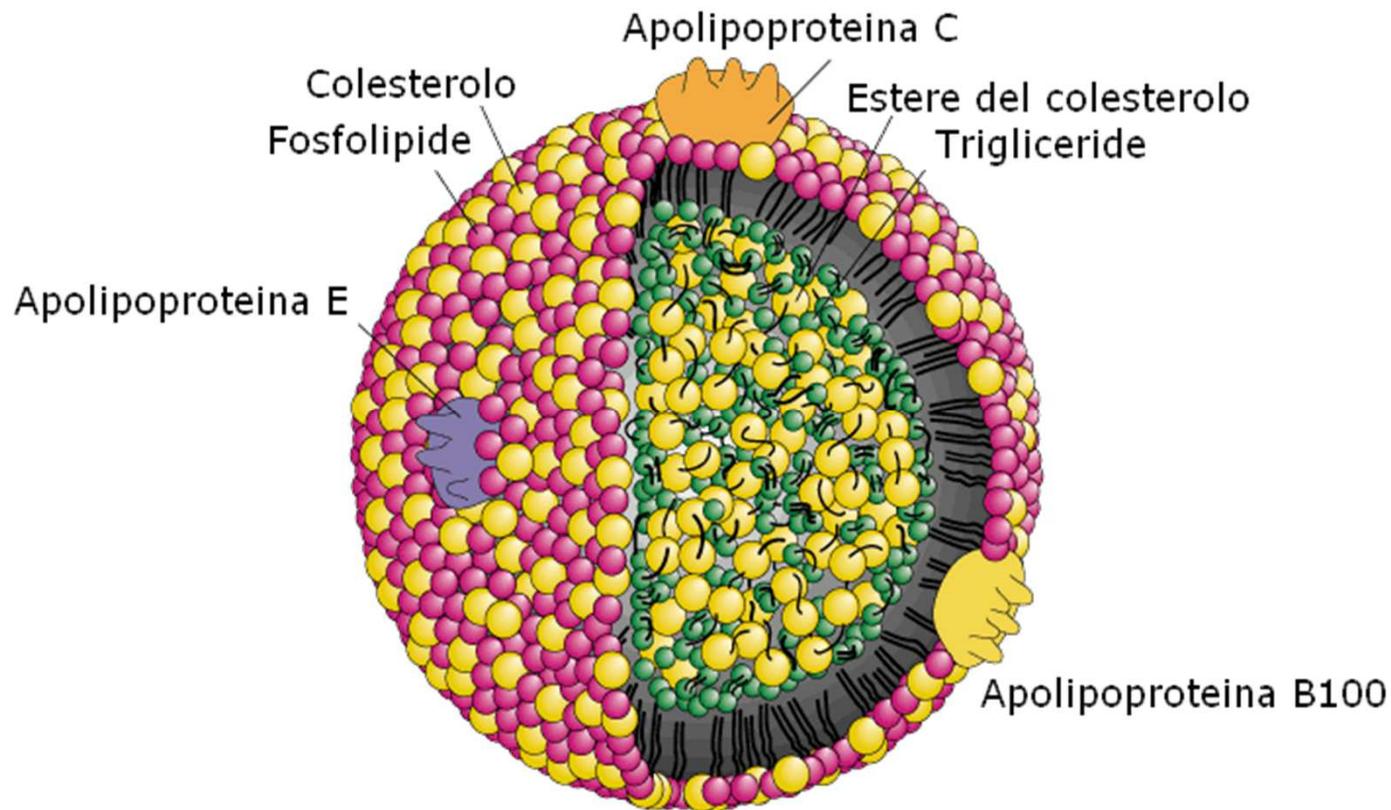
# Complessi lipoproteici

- Le lipoproteine vengono sintetizzate nel fegato e nell'intestino (chilomicroni).



# Complessi lipoproteici

- Le lipoproteine vengono sintetizzate nel fegato e nell'intestino (chilomicroni).

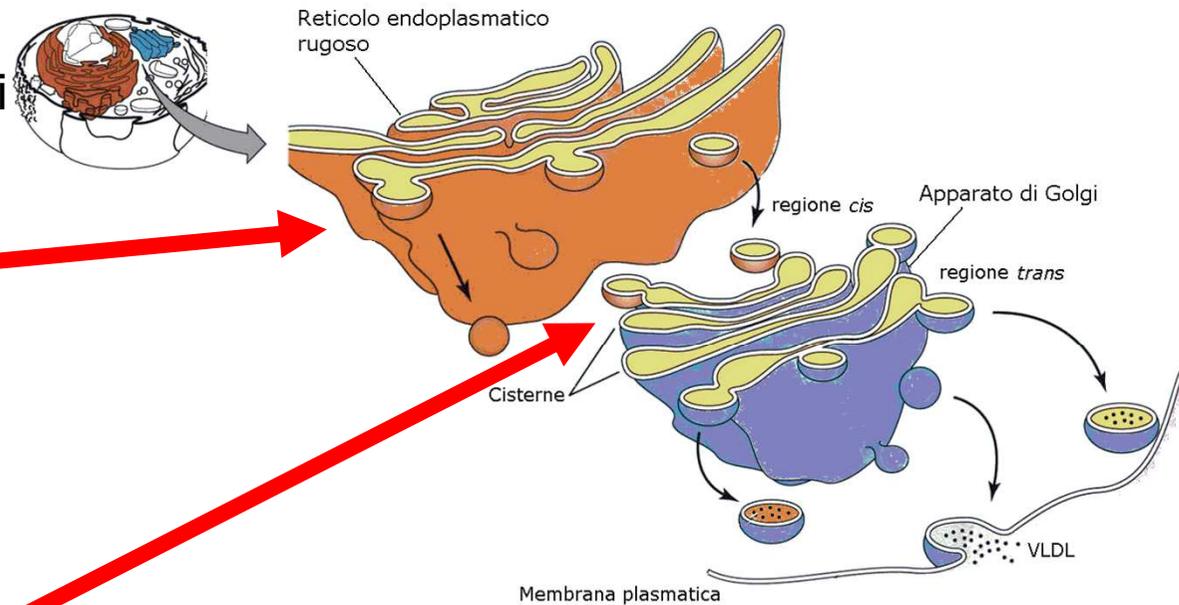


# Complessi lipoproteici

<b>Apoproteina</b>	<b>PM</b>	<b>Concentrazione nel plasma (mg/100ml)</b>	<b>Distribuzione</b>
A-1	28.000	90-120	Proteina principale nelle HDL
A-2	8.700	30-50	Si trova come dimero nelle HDL
B-48	240.000	<5	Solo nei chilomicroni
B-100	500.000	80-100	Proteina principale nelle LDL
C-1	7.000	4-7	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
C-2	8.800	3-8	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
C-3	8.800	8-15	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
D	32.500	8-10	Nelle HDL
E	34.100	3-6	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL

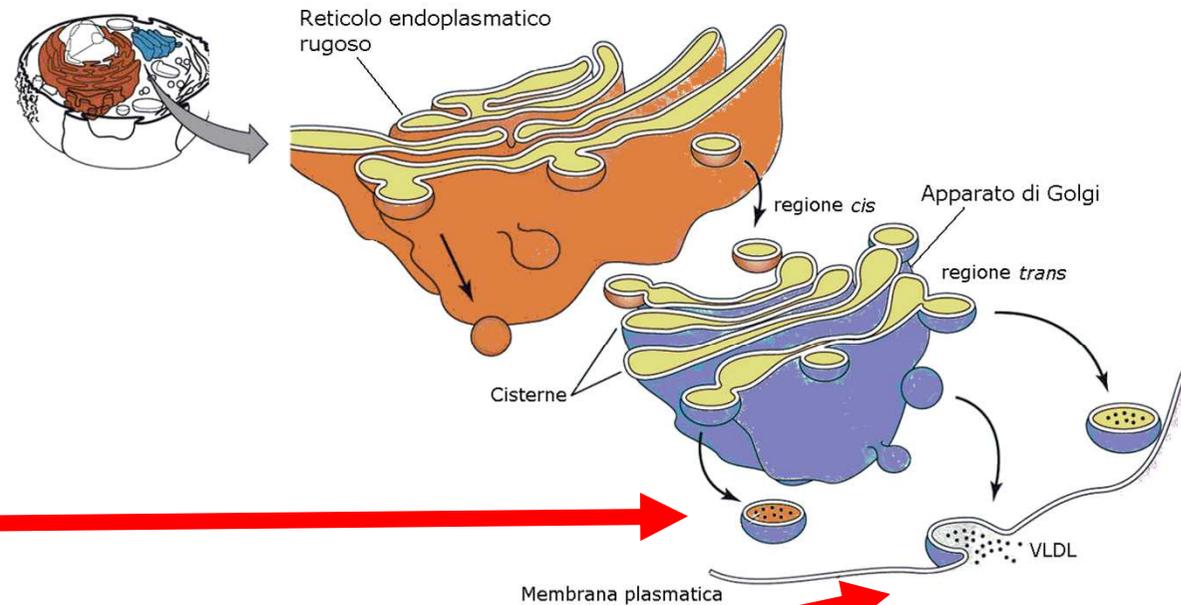
# Complessi lipoproteici

- La sintesi delle apoproteine, dei fosfolipidi, del triacilglicerolo, del colesterolo e dei suoi esteri avviene nel reticolo endoplasmatico,
- L'assemblaggio dei componenti nelle prelipoproteine avviene nel RE e queste vengono trasferite nel Golgi.

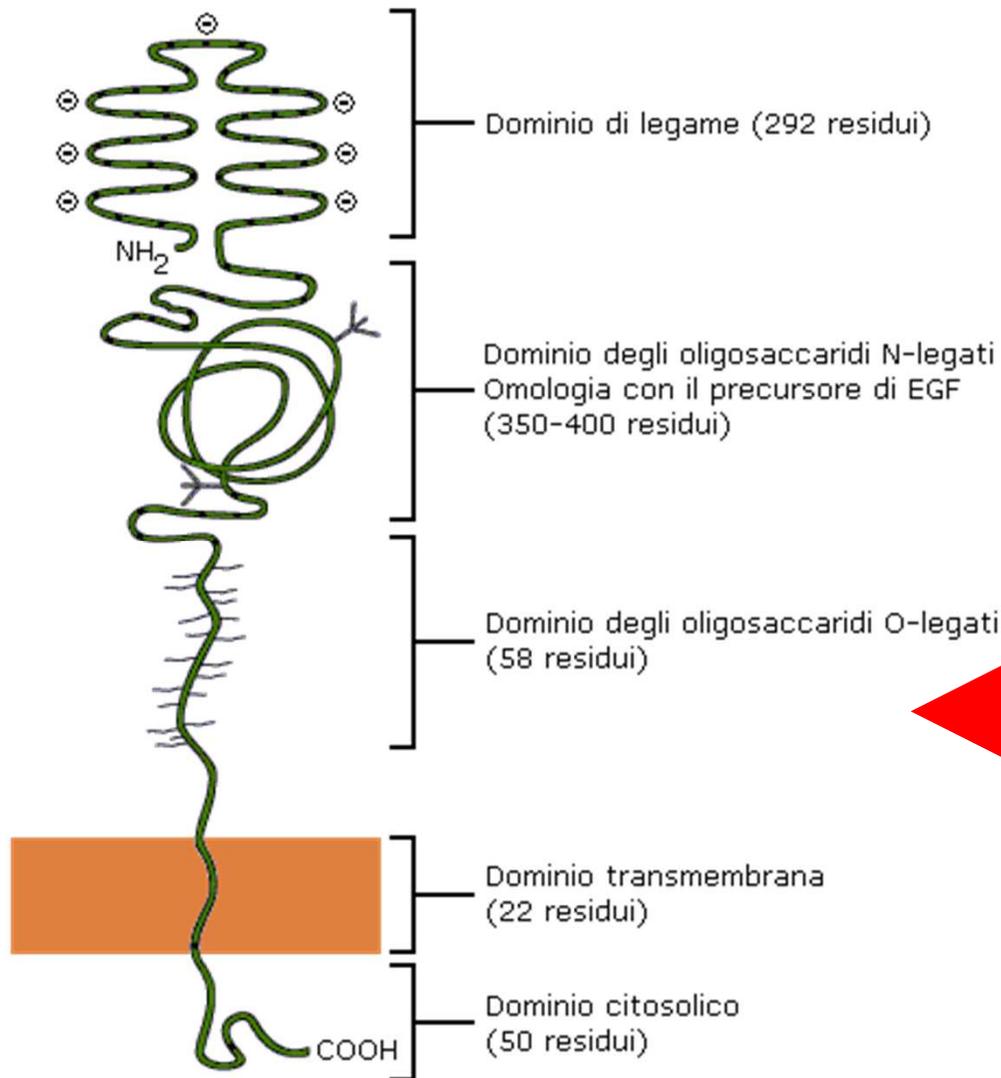


# Complessi lipoproteici

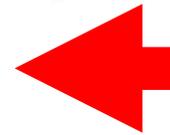
- Nel Golgi alle prelipoproteine vengono aggiunti i fosfolipidi e, forse, gli esteri del colesterolo.
- Le vescicole di secrezione contenenti le lipoproteine migrano verso la membrana plasmatica dove
- Si fondono con essa e rilasciano nel circolo le lipoproteine.



# Produzione e rilascio



- Le lipoproteine circolanti vengono internalizzate dalle cellule bersaglio.
- Esse vengono riconosciute da uno specifico recettore (Low Density Lipoprotein Receptor) che media il processo.



# Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
  - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] – Zanichelli
  - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
  - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - Zanichelli
  - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] - Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
  - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
  - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
  - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
  - ~~Rensselaer Polytechnic Institute:~~  
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
- Il materiale è stato inoltre rivisto e corretto dalla **Prof. Giancarla Orlandini** dell'Università di Parma alla quale va il mio sentito ringraziamento.

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da: **<http://www.gsartor.org>**

- Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

**Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor**  
Università di Bologna

Giorgio Sartor

Ufficiale: [giorgio.sartor@unibo.it](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)

Personale: [giorgio.sartor@gmail.com](mailto:giorgio.sartor@gmail.com)

Aggiornato il 22/05/2020 13:34:11